



# UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

*Dottorato di Ricerca in Medicina del Benessere, Nutrogenomica e Malattie Degenerative*

Dipartimento per la Promozione della Salute, Materno-Infantile, di Medicina Interna  
e Specialistica di Eccellenza "G. D'Alessandro"

Settore Scientifico Disciplinare MED/11 – Malattie dell'Apparato Cardiovascolare

## **TROMBECTOMIA INTRACORONARICA CON NeVA™ STENT RETRIEVER IN PAZIENTI AFFETTI DA SINDROME CORONARICA ACUTA: ESPERIENZA MULTICENTRICA *FIRST-IN-MEN***

IL DOTTORE  
**Angelo Quagliana**

IL COORDINATORE  
**Prof. Antonio Pinto**

IL TUTOR  
**Prof.ssa Giuseppina Novo**

IL CO-TUTOR  
**Prof. Marco Valgimigli**

IL CO-TUTOR  
**Prof. Giovanni Pedrazzini**

# Sommario

<b>CAPITOLO I: LA TROMBOSI CORONARICA ACUTA.....</b>	<b>2</b>
<b>1.1 FISIOPATOLOGIA E CLINICA DEI PROCESSI ATERTROMBOTICI.....</b>	<b>2</b>
1.1.1 Infarto miocardico acuto con e senza sopraslivellamento persistente del segmento ST.....	3
1.1.2 Strategie di riperfusione coronarica .....	4
<b>1.2 IL TRATTAMENTO PERCUTANEO DELLE SINDROMI CORONARICHE ACUTE</b>	<b>5</b>
1.2.1 L'angioplastica coronarica percutanea .....	5
1.2.2 L'ostruzione microvascolare e il fenomeno del no-reflow.....	6
1.2.3 La trombectomia meccanica per la profilassi dell'embolizzazione trombotica.....	7
1.2.4 Il risultato della riperfusione: misuratori angiografici ed elettrocardiografici di successo .....	9
<b>1.3 BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>11</b>
 <b>CAPITOLO II: LA TECNOLOGIA NeVA™ STENT RETRIEVER .....</b>	<b>15</b>
<b>2.1 BACKGROUND .....</b>	<b>15</b>
<b>2.2 IL SISTEMA NeVA™ STENT RETRIEVER DALL'ESPERIENZA PRECLINICA ALLA NEURORADIOLOGIA INTERVENTISTICA.....</b>	<b>16</b>
<b>2.3 NeVA™ STENT RETRIEVER PER IL DEBULKING TROMBOTICO NELLE SINDROMI CORONARICHE ACUTE .....</b>	<b>19</b>
2.3.1 Variazioni procedurali per l'utilizzo della tecnologia NeVA™ in ambito coronarico .....	19
2.3.2 Utilizzo del NeVA™ in ambito coronarico: questioni aperte e spazi di ricerca .....	21
<b>2.4 BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>22</b>
 <b>CAPITOLO III: IL SISTEMA NeVA™ STENT RETRIEVER NELLA TROMBECTOMIA CORONARICA: DAI TEST BENCH ALLA PRIMA ESPERIENZA MULTICENTRICA..</b>	<b>23</b>
<b>3.1 INTRODUZIONE .....</b>	<b>23</b>
<b>3.2 ASPETTI TECNICI E PROCEDURALI.....</b>	<b>24</b>
<b>3.3 IL TEST BENCH SUL SISTEMA NeVA™ STENT RETRIEVER ADATTATO ALLA CARDIOLOGIA INTERVENTISTICA.....</b>	<b>25</b>
3.3.1 Costruzione del <i>bench model</i> .....	26
3.3.2 I <i>test bench</i> .....	28
3.3.3 Limiti del test bench e prospettive .....	38
<b>3.4 DAI TEST LABORATORISTICI ALLA PRATICA CLINICA: I PRIMI 50 PAZIENTI CORONARICI TRATTATI CON SISTEMA NeVA™ STENT RETRIEVER.....</b>	<b>40</b>
3.4.1 Popolazione e raccolta dei dati.....	40
3.4.2 Analisi statistiche .....	42
3.4.3 Procedura .....	43
3.4.4 Outcome angiografici.....	45
3.4.5 Profilo di safety.....	48
3.4.6 Outcome elettrocardiografici.....	49
3.4.7 Discussione dei risultati e prospettive di ricerca .....	50
<b>3.5 CONCLUSIONI .....</b>	<b>54</b>
<b>3.6 BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>55</b>

# CAPITOLO I: LA TROMBOSI CORONARICA ACUTA

## 1.1 FISIOPATOLOGIA E CLINICA DEI PROCESSI ATEROTROMBOTICI

Nonostante le evoluzioni della farmacologia e delle terapie percutanee volte al trattamento della malattia coronarica, la cardiopatia ischemica rimane una delle principali cause di morte nei Paesi Occidentali <sup>(1)</sup> ed è frutto di complesse interazioni fisiopatologiche fra meccanismi di carattere genetico, epigenetico e ambientale. La patologia aterosclerotica e le sue complicanze trombotiche assumono un ruolo ampiamente prevalente nell'epidemiologia della malattia coronarica, e sono il risultato di processi biochimici e patogenetici lenti, di carattere infiltrativo, infiammatorio ed infine coagulativo. Le cellule endoteliali, esposte all'azione protratta dei fattori di rischio cardiovascolare alterano la loro fisiologia rendendo la parete vasale permeabile alle LDL ossidate, il cui accumulo all'interno di cellule macrofagiche attivate è il *primum movens* verso la progressione della placca ateromasica. Meccanismi flogistici sembrerebbero essere implicati anche nell'instabilizzazione della stessa placca, che è il trigger degli eventi coagulativi caratteristici delle sindromi coronariche acute, espressione clinica tipica dei processi aterotrombotici <sup>(2)</sup>.

Aterosclerosi ed aterotrombosi sono quindi step successivi nella storia naturale della cardiopatia ischemica, in cui l'evento coronarico acuto condiziona spesso sfavorevolmente la prognosi dei pazienti che ne sono colpiti determinando un danno miocardico in larga parte irreversibile e strettamente correlato al tempo di occlusione coronarica che separa l'insorgenza della trombosi dal momento della riperfusione.

Il danno correlato all'occlusione acuta di un vaso è in generale la diretta conseguenza delle caratteristiche anatomiche del distretto arterioso considerato: il circolo coronarico è scarsamente collateralizzato in condizioni fisiologiche, così che un'occlusione acuta risulta generalmente in un'ischemia protratta e non compensata dei territori miocardici a valle. Questa dà adito a processi

necrotici e a sostituzione cicatriziale del muscolo cardiaco interessato in assenza di una tempestiva riperfusione, sia essa spontanea o indotta da un trattamento farmacologico o invasivo. Per grandi linee, la stessa catena di eventi ischemico-necrotizzanti che fa seguito all'occlusione acuta di una coronaria riguarda anche altri parenchimi nobili vascolarizzati da circoli arteriosi di natura "terminale", cioè non forniti di collateralizzazioni anatomiche arteriolari. Fra questi, l'encefalo. La continuità fra la patologia ischemica cerebrale e cardiaca non si esaurisce solo su un piano prettamente anatomico e fisiopatologico, ma si estende ad aspetti terapeutici, farmacologici e non, che similmente mirano al rapido ripristino di flussi intravascolari validi ed in grado di prevenire danni funzionali irreversibili. La traslazione in ambito coronarico di tecniche già utilizzate per il trattamento dello stroke fonda il suo razionale su queste contiguità, e sarà oggetto di questa trattazione nei capitoli che seguono.

Il primo capitolo ripercorre in un excursus la patogenesi degli eventi trombotici coronarici, i contesti clinici che ne derivano e gli approcci terapeutici fin qui disponibili che hanno già cambiato la storia naturale della malattia negli ultimi decenni.

### **1.1.1 Infarto miocardico acuto con e senza sopraslivellamento persistente del segmento ST**

La trombosi coronarica è il movente fisiopatologico che scatena gli eventi clinicamente noti come sindromi coronariche acute. L'entità e la sede della trombosi hanno una correlazione diretta con il danno miocardico che ne consegue e con il quadro clinico d'esordio. In particolare, gli infarti miocardici acuti di tipo I, cioè correlati a un fenomeno trombotico, si classificano in base alla loro presentazione elettrocardiografica in funzione della presenza o meno di un sopraslivellamento persistente del segmento ST, considerato l'equivalente elettrico di un'occlusione coronarica completa. L'assenza di un sopraslivellamento del segmento ST nel contesto di una SCA qualifica l'infarto come NSTEMI, cui spesso soggiace un quadro angiografico privo di occlusioni coronariche complete pur in presenza di un evento aterotrombotico in corso <sup>(3)</sup>. L'incidenza di



STEMI ed NSTEMI nei Paesi Europei è rispettivamente decrescente e crescente secondo le casistiche più aggiornate <sup>(4-7)</sup>. Nonostante le rivoluzioni terapeutiche che si sono succedute negli ultimi decenni, il burden di mortalità che grava su questi pazienti è ancora sostanziale e tocca il 10% nel primo anno successivo alla SCA <sup>(8)</sup>.

La diversa entità dell'ostruzione coronarica nei due quadri implica strategie riperfusive diverse. Un'occlusione coronarica completa implica un'evoluzione necrotica in larga parte irreversibile, la cui estensione è tempo-dipendente, direttamente correlata cioè alla durata dell'occlusione. Da ciò la necessità di sviluppare strategie farmacologiche ed invasive volte all'ottenimento di una riperfusione del vaso con la minore latenza possibile.

L'angioplastica coronarica percutanea, in questo senso, ha rappresentato un *milestone* che ha significativamente stravolto la storia naturale della malattia, preceduta negli anni dalla trombolisi farmacologica che già aveva anticipato in parte i vantaggi della riperfusione, al costo però di rischi emorragici non trascurabili.

### **1.1.2 Strategie di riperfusione coronarica**

I dati disponibili e consolidati in letteratura dimostrano come l'angioplastica della lesione *culprit* eseguita entro le 12 ore dall'insorgenza dei sintomi riduca significativamente la mortalità dei pazienti STEMI, con un'efficacia nettamente maggiore rispetto alla fibrinolisi laddove eseguite con una tempistica paragonabile <sup>(9-11)</sup>. I vantaggi potenziali di una fibrinolisi, di conseguenza, si limitano di fatto a quei casi in cui l'accesso a una PCI primaria non sia immediatamente disponibile, in particolare quando il primo contatto medico del paziente in oggetto avvenga in un centro non dotato di un servizio di Cardiologia Interventistica H24 ed il suo trasferimento sia stimato in un tempo che supera le due ore <sup>(12-13)</sup>. Fatta eccezione per questi casi più sporadici di distanze relativamente ampie e non colmabili nell'arco di poco tempo, la PCI primaria rimane il momento centrale della strategia terapeutica dei pazienti STEMI, che garantisce un approccio diretto all'occlusione trombotica del vaso *culprit* e la sua riapertura in tempi brevi, benchè

ampiamente variabili in quanto influenzati dall'expertise del centro e dalle difficoltà tecniche del singolo caso.

## **1.2 IL TRATTAMENTO PERCUTANEO DELLE SINDROMI CORONARICHE ACUTE**

### **1.2.1 L'angioplastica coronarica percutanea**

Non vi è ormai alcun dubbio sull'utilità dell'esecuzione dell'angioplastica coronarica percutanea nelle prime 12 ore dall'esordio dei sintomi, con un beneficio proporzionalmente relato alla tempestività con cui questa viene eseguita. Più controverso è il ricorso alla PCI nel tempo che va dalle 12 alle 48 ore successive all'evento, dove un netto beneficio del trattamento rispetto a una strategia conservativa si evince soltanto qualora il paziente mostri ancora segni o sintomi di ischemia ongoing. Oltre le 48 ore dall'esordio dei sintomi, invece, l'occlusione coronarica andrebbe di fatto considerata alla stregua di un'occlusione cronica, e la PCI andrebbe pianificata solo in presenza di sintomi di ischemia o di documentata vitalità ed ipoperfusione dei territori miocardici a valle <sup>(13)</sup>.

Nell'esecuzione della PCI, l'impianto di uno stent metallico ha dimostrato già in era pre-DES di determinare una riduzione del rischio di reinfarto e di TVR (Target Vessel Revascularization), ulteriormente ridottosi con l'avvento dei Drug Eluting Stent <sup>(14-16)</sup>.

Tra i punti irrisolti della strategia di rivascolarizzazione dei pazienti STEMI persistono invece alcuni aspetti che vertono essenzialmente sulla peculiarità più evidente di questo genere di procedure rispetto alle PCI elettive: la presenza intracoronarica del trombo. Il trombo è infatti l'attore principale ed il target maggiormente rilevante della procedura, più difficile da trattare rispetto alla stenosi che soggiace in quanto entità evolutiva, friabile e potenzialmente embolizzabile a valle. La dilatazione del vaso implica infatti, di per sé, la possibilità di mobilizzazione dello stesso trombo che ne ha determinato l'occlusione, e non vi è dubbio che

questo evento possa correlarsi a dei rischi che rendono incerto l'esito della procedura di rivascolarizzazione. E' vero infatti che se da una parte lo stesso impianto dello stent, qualunque esso sia, può determinare l'imprigionamento del coagulo fra le sue maglie e la parete del vaso, non si può d'altra parte escludere che le stesse manovre di impianto ne determinino il distacco dalla parete o il prollasso attraverso gli stessi strut, eventi indesiderabili in quanto anticamera di una sua migrazione distale in grado di determinare un'ostruzione acuta delle arteriole e del circolo capillare a valle, che rende di fatto inefficace la riapertura meccanica del vaso epicardico trattato con la PCI. Gli eventi angiografici che ne conseguono sono noti come fenomeno del no-reflow, e sono, oggi come ieri, lo spettro che si aggira in tutti i laboratori di cateterismo cardiaco durante il trattamento dell'infarto.

### **1.2.2 L'ostruzione microvascolare e il fenomeno del no-reflow**

Benchè l'angioplastica primaria riesca generalmente a conseguire la riapertura efficace del vaso epicardico sede di trombosi, un grado significativo di ostruzione microvascolare residua compromette il risultato della riperfusione in un numero di casi che raggiunge il 50% <sup>(17-18)</sup>. Il fenomeno del no-reflow è una diretta conseguenza di questa stessa ostruzione, che è evocata in primis dall'embolizzazione distale di materiale trombotico e coadiuvata da ulteriori meccanismi accessori intravascolari, come vasospasmi e danno endoteliale indotto, ed extravascolari, dettati invece dalla compressione ab-estrinseco dei microvasi da parte dell'edema miocardico. Il danno endoteliale, sul versante capillare, contribuisce all'infarcimento emorragico dell'area infartuale che, a differenza dell'ostruzione microvascolare in sé, è di fatto irreversibile e prelude a un rimodellamento negativo mediato da processi infiammatori <sup>(17-20)</sup>.

Questa concatenazione di eventi sfavorevoli rende ragione di come il carico trombotico intracoronarico possa ben correlarsi agli outcome angiografici e clinici dei pazienti colpiti da una SCA e del perché il trombo sia di per sé un bersaglio terapeutico strategico.

Al giorno d'oggi, nessuna terapia farmacologica o percutanea si è dimostrata del tutto efficace nel prevenire l'occorrenza del no-reflow <sup>(20)</sup>. Per quanto riguarda gli approcci farmacologici al problema, vari tentativi di indurre vasodilatazione o antagonizzare l'aggregazione piastrinica distrettuale hanno nutrito nel tempo grande interesse, producendo però deludenti risultati sperimentali o producendo effetti avversi non trascurabili.

Farmaci come la nitroglicerina o alte dosi di adenosina, somministrati in boli distrettuali refratti, pur determinando un effetto vasodilatatore transitorio non sembrano favorire la disostruzione del microcircolo <sup>(21)</sup>, e non correlano con una significativa riduzione dell'area infartuale o della MVO riscontrate alla risonanza magnetica cardiaca. Sul versante antitrombotico, svariati trial hanno testato l'utilizzo di farmaci antiplastrinici, in primis gli inibitori IIb-IIIa, e di farmaci trombolitici a somministrazione intracoronarica, ma anche in questo caso con risultati solo parziali in termini di profilassi del no-reflow o di riduzione dell'area infartuale e dell'ostruzione microvascolare. A ciò si associa, inoltre, un inevitabile incremento dei rischi emorragici post-procedurali che rendono le terapie antitrombotiche intracoronariche potenzialmente *harmful*, specie nelle sottopopolazioni di pazienti più fragili.

### **1.2.3 La trombectomia meccanica per la profilassi dell'embolizzazione trombotica**

Le tecniche percutanee volte alla rimozione fisica del coagulo dal lume vasale passano genericamente sotto il nome di “trombectomie meccaniche”, e sono state sviluppate nel tempo con lo scopo di migliorare gli outcome delle PCI primarie attraverso la prevenzione dei fenomeni tromboembolici. In particolare sono state sostanzialmente due le strategie, in tal senso, sperimentate e valutate in trial clinici randomizzati e in esperienze osservazionali su casistiche corpose: la “*trombectomia reolitica*” con sistema AngioJet (Medrad Inc, Minneapolis, MN, USA), che mira a disgregare il trombo tramite l'iniezione intracoronarica di soluzioni saline ad elevata pressione e la contestuale aspirazione dei detriti ottenuti, e la “*trombectomia manuale*

*aspirativa*”, ottenuta tramite un catetere dedicato avanzato in prossimità del trombo e posto in aspirazione continua.

Il sistema AngioJet è stato paragonato allo stenting diretto del vaso culprit in un trial clinico randomizzato che non ha evidenziato risultati angiografici significativamente migliori. Lo stesso trial JETSTENT, pubblicato nel 2010, ha ipotizzato tuttavia un beneficio clinico in termini di incidenza di MACE a sei mesi <sup>(22)</sup>.

Per ciò che concerne la trombectomia aspirativa manuale, i dati ottenuti dallo studio TAPAS ne hanno inizialmente incoraggiato l’uso in virtù di alcuni potenziali benefici angiografici (in termini di Myocardial Blush Grade) ed elettrocardiografici (ST-resolution), associati a una possibile riduzione della mortalità ad un anno. Questi primi dati sperimentali, corroborati da costi procedurali nettamente più contenuti rispetto al primo sistema, ne hanno favorito un uso su più larga scala anche in virtù di una *learning curve* francamente inferiore per gli operatori coinvolti <sup>(23)</sup>. Le evidenze successive hanno generato però risultati più controversi <sup>(24-25)</sup>. Lo studio TASTE <sup>(26)</sup> ha raccolto dati osservazionali che non hanno confermato nella pratica clinica reale quanto desunto dal primo trial, non riscontrando differenze significative nell’incidenza dell’endpoint primario di mortalità per ogni causa a trenta giorni fra i pazienti sottoposti a trombectomia aspirativa rispetto a quelli andati incontro a PCI diretta. Queste osservazioni sono state confermate dall’ultimo RCT pubblicato sull’argomento, lo studio TOTAL <sup>(27)</sup>, che ha arruolato più di 10.000 pazienti randomizzati a trombectomia aspirativa + PCI vs. angioplastica primaria diretta non preceduta da alcun tipo di debulking trombotico. Anche in questo caso, ad un anno non sono state riscontrate differenze significative nell’endpoint primario composito di morte cardiovascolare, infarto miocardico, shock cardiogeno ed insufficienza cardiaca ( $p=0,99$ ), nonostante i risultati positivi in termini di ST-resolution e di embolizzazioni distali angiograficamente rilevabili. La procedura di tromboaspirazione è sembrata associarsi, di contro, ad una maggiore incidenza di ischemie cerebrali (1.2 vs. 0,7%, HR 1,66,  $p=0,015$ ) che ne hanno compromesso il profilo di *safety*. Netta è stata la presa di posizione conseguentemente assunta

dalle Linee Guida ESC 2017 sul trattamento delle sindromi coronariche ST-sopra, nelle quali, in riflesso a quanto concluso nello studio TOTAL e nelle meta-analisi *patient-level* che ad esso sono seguite <sup>(28)</sup>, l'utilizzo routinario della tromboaspirazione è stato controindicato (classe III, LOE A) per l'assenza di evidenze scientifiche che ne supportino l'esecuzione.

Queste raccomandazioni determinano tuttavia una discrepanza rispetto alla comune percezione dell'utilità della trombectomia meccanica nella pratica clinica quotidiana, e creano la necessità di sviluppo di nuove tecnologie in grado di favorire una riperfusione ottimale dei territori miocardici infartuati prevenendo i fenomeni di embolizzazione distale che compromettono in maniera decisiva il risultato della rivascolarizzazione.

#### **1.2.4 Il risultato della riperfusione: misuratori angiografici ed elettrocardiografici di successo**

Quanto ai parametri che consentono di definire il risultato di una PCI primaria, è universalmente utilizzata una scala semi-quantitativa definita dal gruppo TIMI <sup>(29)</sup> che descrive in quattro gradi (da 0 a 3) la progressione del mezzo di contrasto iniettato nel vaso coronarico. Dopo una procedura di rivascolarizzazione, un flusso TIMI 3 è riconosciuto comunemente come sinonimo di una riperfusione di successo. Dello stesso gruppo TIMI è inoltre il grading più comune con il quale si definisce il carico trombotico intracoronarico, denominato TIMI Thrombus Grade e riportato nella tabella che segue. La scala definisce la presenza più o meno evidente di formazioni trombotiche endoluminali, caratterizzandone l'estensione in rapporto al diametro del vaso coinvolto (Figura 4).

In particolare, la scala spazia da un grado 5, che si riferisce ad un vaso totalmente occluso in cui non è possibile valutare l'estensione del trombo, ad un grado 0 in cui non vi è evidenza angiografica di processi trombociti in atto. La scala è stata valutata in numerosissimi studi, che correlano il carico trombotico all'incidenza di no-reflow e di eventi avversi al follow-up.

Thrombus Grade	Definition
Thrombus grade 0 (G0)	No angiographic characteristics of thrombus are present
Thrombus grade 1 (G1)	Possible thrombus is present, with such angiography characteristics as <ul style="list-style-type: none"> <li>- Reduced contrast density, haziness, irregular lesion contour,</li> <li>- Or a smooth convex meniscus at the site of total occlusion suggestive but not diagnostic of thrombus; in thrombus</li> </ul>
Thrombus grade 2 (G2)	there is definite thrombus, with greatest dimensions $< 1/2$ the vessel diameter
Thrombus grade 3 (G3)	there is definite thrombus but with greatest linear dimension $>1/2$ but $< 2$ vessel diameters
Thrombus grade 4 (G4)	there is definite thrombus with greatest linear dimension $> 2$ vessel diameters
Thrombus grade 5 (G5)	There is total occlusion (unable to assess thrombus burden due to total vessel occlusion).

**Figura 4.** TIMI thrombus grade. Spiegazione nel testo.

Al di là degli aspetti puramente angiografici, l'evoluzione del quadro elettrocardiografico assume un certo rilievo nella definizione del risultato dell'angioplastica. Le variazioni del segmento ST forniscono una valutazione fisiopatologicamente più estesa in quanto riflettono il cambiamento globale dello stato di perfusione miocardica dopo la procedura, non limitandosi alla sola descrizione del vaso epicardico trattato<sup>(23)</sup>. L'ST-resolution è un parametro definito dal rapporto fra il massimo sopraslivellamento ST registrato entro un'ora dalla fine della PCI e lo stesso dato registrato prima della riperfusione. Un ST-resolution  $>50\%$  è considerato segno di una rivascolarizzazione efficace, anche se il suo reale significato fisiopatologico è ancora oggi in parte controverso.

Al netto di alcune osservazioni sperimentali che hanno mancato l'obiettivo di dimostrarne una correlazione con l'area infartuale, la riduzione post-procedurale del sopraslivellamento del segmento ST rimane comunque un indice di efficacia della rivascolarizzazione ampiamente utilizzato nella pratica clinica, con implicazioni prognostiche non irrilevanti.

### 1.3 BIBLIOGRAFIA

1. Hartley A, Marshall DC, Saliccioli JD, et al. Trends in mortality from ischemic heart disease and cerebrovascular disease in Europe: 1980 to 2009. *Circulation* 2016;133(20):1916–1926.
2. Badimon, L, Storey RF, and Vilahur G. "Update on lipids, inflammation and atherothrombosis." *Thrombosis and haemostasis* 105.S 06 (2011): S34-S42.
3. Thygesen K, et al. "Fourth universal definition of myocardial infarction" *Circulation* 138.20 (2018): e618-e651.
4. Sugiyama T, Hasegawa K, Kobayashi Y et al. Differential time trends of outcomes and costs of care for acute myocardial infarction hospitalizations by ST elevation and type of intervention in the United States, 2001-2011. *J Am Heart Assoc* 2015;4(3):e001445.
5. McManus DD, Gore J, Yarzebski J, et al. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. *Am J Med* 2011;124(1):40–47.
6. Jernberg T. Swedeheart Annual Report 2015. In: Karolinska University Hospital, Huddinge, 14186 Stockholm; 2016
7. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, et al. European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J* 2010;31(8):943–957.
8. Fokkema ML, James SK, Albertsson P, et al. Population trends in percutaneous coronary intervention: 20-year results from the SCAAR (Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry). *J Am Coll Cardiol* 2013;61(12):1222–1230.
9. Thiemann DR, Coresh J, Oetgen WJ, et al. The association between hospital volume and survival after acute myocardial infarction in elderly patients. *N Engl J Med* 1999;340(21):1640–1648.



10. West RM, Cattle BA, Bouyssie M, et al. Impact of hospital proportion and volume on primary percutaneous coronary intervention performance in England and Wales. *Eur Heart J* 2011;32(6):706–711.
11. Zijlstra F, Hoorntje JC, de Boer MJ, et al. Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999;341(19):1413–1419.
12. Pinto DS, Frederick PD, Chakrabarti AK, et al. National Registry of Myocardial Infarction Investigators. Benefit of transferring ST-segment-elevation myocardial infarction patients for percutaneous coronary intervention compared with administration of onsite fibrinolytic declines as delays increase. *Circulation* 2011;124(23):2512–2521.
13. Ibanez, Borja, et al. "2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)." *European heart journal* 39.2 (2018): 119-177.
14. Nordmann AJ, Hengstler P, Harr T, et al. Clinical outcomes of primary stenting versus balloon angioplasty in patients with myocardial infarction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004;116(4):253–262.
15. Stone GW, Grines CL, Cox DA, et al. Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) Investigators. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;346(13):957–966.
16. Kastrati A, Dibra A, Spaulding C, et al. Meta-analysis of randomized trials on drug-eluting stents vs. bare-metal stents in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;28(22):2706–2713.

17. Carrick D, Haig C, Ahmed N, et al. Myocardial Hemorrhage After Acute Reperfused ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: Relation to Microvascular Obstruction and Prognostic Significance. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9:e004148.
18. De Waha S, Patel MR, Granger CB, et al. Relationship between microvascular obstruction and adverse events following primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: an individual patient data pooled analysis from seven randomized trials. *Eur Heart J*. 2017;38: 3502-10.
19. Carberry J, Carrick D, Haig C, et al. Persistent Iron Within the Infarct Core After ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Implications for Left Ventricular Remodeling and Health Outcomes. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11:1248-56.
20. Berry C, Maznyczka AM, McCartney P. et al. Failed myocardial reperfusion during primary PCI: an unmet therapeutic need. *EuroIntervention*. 2019;14(16):1628–30.
21. Nazir SA, McCann GP, Greenwood JP, et al. Strategies to attenuate microvascular obstruction during P-PCI: the randomized reperfusion facilitated by local adjunctive therapy in ST-elevation myocardial infarction trial. *Eur Heart J*. 2016;37:1910-9.
22. Migliorini, A., Stabile, A., Rodriguez, A. E. et al. Comparison of AngioJet rheolytic thrombectomy before direct infarct artery stenting with direct stenting alone in patients with acute myocardial infarction: the JETSTENT trial. *J Am Coll Card*, 56(16), 1298-1306.
23. Svilaas T, Vlaar PJ, van dH, I et al. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2008;358:557-567.
24. De Luca G, Dudek D, Sardella G, et al. Adjunctive manual thrombectomy improves myocardial perfusion and mortality in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2008;29:3002-3010.

25. De Luca G, Navarese EP, Suryapranata H. A meta-analytic overview of thrombectomy during primary angioplasty. *Int J Cardiol.* 2013;166:606-612.
26. Frobert O, Lagerqvist B, Olivecrona GK, et al. Thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2013;369:1587-1597.
27. Jolly SS, Cairns JA, Yusuf S, et al. Outcomes after thrombus aspiration for ST elevation myocardial infarction: 1-year follow-up of the prospective randomised TOTAL trial. *Lancet.* 2016;387:127-135.
28. Jolly SS, James S, Dzavik V, et al. Thrombus aspiration in ST-segment-elevation myocardial infarction. An individual patient meta-analysis: Thrombectomy Trialists Collaboration. *Circulation* 2017;135(2):143–152.
29. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. TIMI Study Group. *N Engl J Med.* 1985;312:932-936.
30. Schroder R. Prognostic impact of early ST-segment resolution in acute ST-elevation myocardial infarction. *Circulation.* 2004;110:e506-e510

## CAPITOLO II: LA TECNOLOGIA NeVA™ STENT RETRIEVER

### 2.1 BACKGROUND

Le evidenze sperimentali ottenute sulla trombectomia aspirativa hanno portato a scoraggiarne l'utilizzo routinario durante la PCI primaria. Ciò ha riportato in primo piano l'*unmet medical need* di un sistema che garantisca una riduzione del carico trombotico intracoronarico preliminare allo stenting del vaso culprit.

I fenomeni trombotici o tromboembolici non sono tuttavia appannaggio esclusivo del circolo coronarico, ed hanno conseguenze fisiopatologicamente rilevanti in tutti i parenchimi nobili vascolarizzati da un circolo terminale e messi potenzialmente a repentaglio da fenomeni di carattere vasculo-occlusivo. Come detto, il circolo arterioso cerebrale, come quello cardiaco, distalmente al poligono di Willis ha scarse interconnessioni fra i vasi che ne originano. Un'occlusione trombotica, anche in questi vasi, determina evento clinico acuto che, in assenza di una strategia ripercusiva efficace, esita in un danno parenchimale irreversibile. Negli anni, diverse tecnologie sono passate da un ambito di applicazione all'altro fra la cardiologia e la neuroradiologia interventistica, discipline accomunate da analoghe esigenze ripercusive meccaniche e farmacologiche. L'approccio percutaneo alla ripercusione di un vaso arterioso, che storicamente nasce e si sviluppa in ambito cardiologico con l'avvento dell'angioplastica coronarica, ha trovato un ampio sviluppo parallelo in neuroradiologia interventistica per la terapia dello stroke. Di contro, anche l'esperienza ottenuta dal trattamento percutaneo dell'ictus offre spunti di riflessione e tecnologie potenzialmente riadattabili alla pratica interventistica cardiologica, condividendo un bersaglio terapeutico comune.

## 2.2 IL SISTEMA NeVA™ STENT RETRIEVER DALL'ESPERIENZA PRECLINICA ALLA NEURORADIOLOGIA INTERVENTISTICA

Nel trattamento percutaneo dello stroke, sono stati implementati negli ultimi anni alcuni device definiti “stent retriever”, scaffold metallici autoespandibili rilasciati in sede di occlusione trombotica e poi ritirati per il recupero parziale o totale del coagulo dal vaso. Benchè gli RCTs in cui sono stati testati abbiano documentato una buona efficacia ripercussiva, fenomeni di embolizzazione distale e collaterale in vasi precedentemente non coinvolti dall'evento acuto ne hanno intaccato di volta in volta il profilo di sicurezza, dando spinta alla ricerca di tecnologie più performanti <sup>(1-6)</sup>.

Il sistema NeVA™ stent retriever è uno scaffold intravascolare le cui maglie assumono, espandendosi, una geometria mista, che alterna delle “*dropping zones*” a maglie larghe a delle zone di raccolta più strette che agevolano il recupero e la trazione retrograda del materiale trombotico (Fig.1)

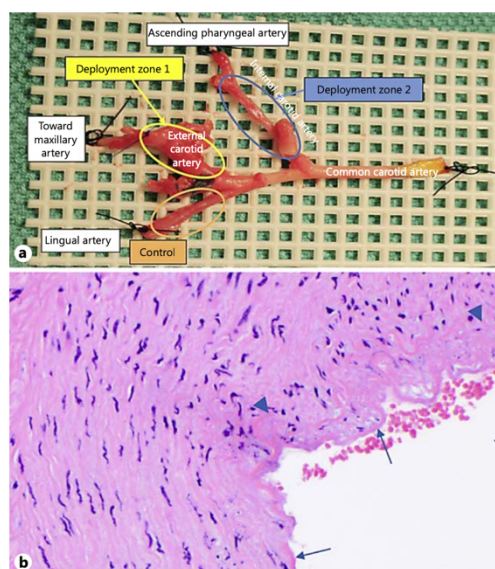


**Fig. 1** NeVa stent retriever nella sua configurazione aperta, schema dei rapporti fra il trombo e la prima dropping zone del device in seguito alla sua apertura. Spiegazione nel testo.

In particolare, vi sono tre distinte zone di ingaggio del trombo nel dispositivo, diversamente orientate nello spazio per coprire i 360 gradi della sezione del vaso, alternate a porzioni a maglie più strette che dilatandosi portano a parete il trombo non inglobato, ripristinando immediatamente un flusso anterogrado nel vaso trattato. Le dropping zone sono segnalate dalla presenza di marker radiopachi che rendono possibile il loro tracciamento sotto guida radioscopica durante la

procedura. Vi è infine, all'estremità distale, un "basket" di raccolta che punta a prevenire l'embolizzazione di detriti coagulativi.

Le evidenze sull'efficacia della trombectomia con sistema NeVA partono da esperienze pre-cliniche che hanno messo in luce risultati promettenti in termini di efficacia disostruttiva, associati a un buon profilo di sicurezza rimarcato dal riscontro di reazioni vasospastiche iatrogene e danni endoteliali poco significativi - documentati all'analisi istologica post-sperimentale dei vasi trattati – e comunque di entità non dissimile da quelli riscontrati dopo l'utilizzo degli altri stent retriever o dopo una comune angioplastica <sup>(7)</sup> (Fig.2).

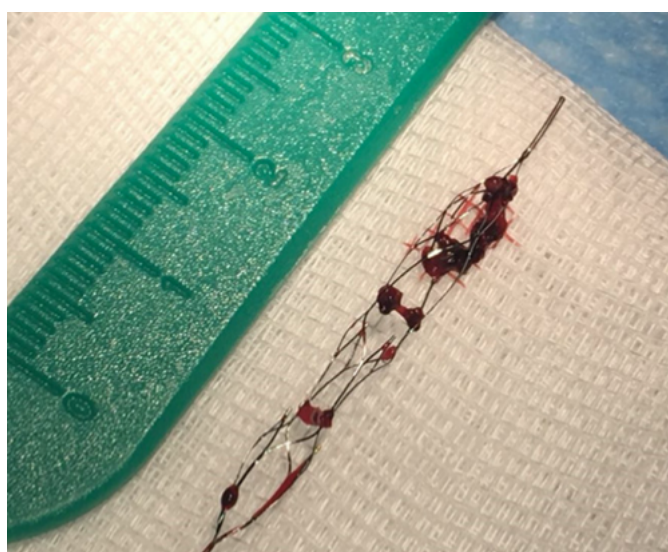


**Fig. 2** Modello sperimentale suino utilizzato per i test preclinici sull'utilizzo del sistema NeVa stent retriever. Vasi arteriosi sedi di occlusioni trombotiche indotte con sangue autologo. **A.** Carotide esterna (in giallo) e carotide interna (in blu), sedi di più passaggi con sistema NeVa, con evidenza di dissezione iatrogena dei vasi dopo il sesto passaggio. **B.** Perdita di cellule endoteliali dopo passaggi ripetuti (frecche) senza evidenti discontinuità della lamina propria <sup>(7)</sup>.

I dati ottenuti in vitro hanno consentito di superare alcuni dei limiti segnalati per gli stent retriever già precedentemente in uso, limitati dall'incapacità di recuperare e trattenere trombi ben consolidati e difficili da inglobare al loro interno <sup>(8)</sup>. L'osservazione *benchside* di comportamenti diversi dello stent in funzione della costituzione del coagulo è stata in questo senso dirimente, e ha permesso di notare come l'approccio a trombi più *hard*, che simulano sperimentalmente trombi più consolidati, possa determinare una ridotta espansione delle dropping zone coinvolte nel loro recupero. Questa può essere tuttavia favorita da manovre di push-and-pull che consentono, in buona parte dei casi, di inglobare interamente il trombo nonostante l'iniziale sottoespansione del

device. L'elaborazione di questi aspetti tecnici e procedurali anno portato alla definizione di una tecnica ottimale sui test bench, e ha dato il via alla sperimentazione clinica e al successivo utilizzo dello stent retriever NeVA su ampie coorti di pazienti affetti da stroke. Le prime case series first-in-man hanno documentato una capacità di incorporamento parziale o totale del trombo nel 70% dei pazienti trattati (Fig. 3), ottenendo già al primo passaggio una riperfusione completa del vaso in circa la metà dei casi. A ciò si è associata, sul piano clinico, una riduzione del NIHSS score media di 9 punti a 24 ore dal trattamento (IQR 1-11) <sup>(9)</sup>.

**Fig. 3** NeVA stent retriever dopo il recupero efficace di materiale trombotico in uno dei pazienti trattati nella prima case series disponibile in letteratura <sup>(9)</sup>. Buona parte del materiale coagulativo recuperato è trattenuto fra gli strut del basket terminale del device, coaguli aggiuntivi si localizzano più prossimalmente nelle porzioni di dispositivo a maglie ristrette e nelle dropping zones cui queste si intervallano.



All'introduzione del NeVA stent retriever nella pratica clinica è seguita la pubblicazione di studi di natura osservazionale che consolidano ulteriormente i risultati ottenuti nei primi test. I dati di un registro recentemente pubblicati <sup>(10)</sup> confermano un alto tasso di riperfusioni efficaci, molte delle quali conseguite dopo un singolo passaggio (rispettivamente il 95.8 e il 56.8%), ed un buon profilo di sicurezza del dispositivo e della tecnica con una incidenza di trasformazioni emorragiche dello stroke pari al 3.3% e di embolizzazioni in territori diversi da quello inizialmente coinvolto, durante le manovre di ritiro, dell'1.7%.

I risultati ottenuti sulla riperfusione cerebrale e le analogie che accomunano lo stroke all'infarto miocardico acuto possono fornire un razionale all'utilizzo della stessa tecnologia in ambito coronarico.

Benchè il NeVA stent retriever abbia ottenuto il marchio CE per il trattamento dell'IMA, tuttavia, non vi sono ancora dati in letteratura che ne supportino l'uso documentandone le caratteristiche di efficacia e sicurezza nell'esecuzione della trombectomia coronarica. I dati sperimentali oggetto di questa trattazione sono di fatto i primi disponibili sull'argomento.

## **2.3 NeVA™ STENT RETRIEVER PER IL DEBULKING TROMBOTICO NELLE SINDROMI CORONARICHE ACUTE**

L'IFU (Instructions for Use) dei dispositivi NeVA prevede la possibilità di utilizzo del dispositivo per la trombectomia meccanica intracoronarica in corso di IMA, nonostante la sostanziale assenza di esperienze pregresse in questo contesto clinico. Alcuni accorgimenti tecnici vengono tuttavia forniti dalla casa madre (Vesalio, Nashville, Tennessee) sull'eventuale applicazione coronarica della metodica - per minimizzare l'impatto traumatico del device sulla parete vasale - limitandone l'utilizzo a vasi di diametro compreso fra i 2 e i 6 mm e con un numero totale di passaggi non superiore ai quattro per singolo vaso. Viene raccomandata l'aspirazione continua dal catetere guida durante le manovre di recupero per prevenire l'embolizzazione di materiale trombotico, congiunta eventualmente all'utilizzo di un catetere intermedio che favorisca la trasmissione della suzione in prossimità del trombo inglobato nello stent retriever. Non sono disponibili indicazioni più specifiche proprio in virtù dell'assenza di dati sperimentali, il che di fatto ha fin qui confinato la metodica al di fuori delle sue possibili applicazioni cardiologiche.

### **2.3.1 Variazioni procedurali per l'utilizzo della tecnologia NeVA™ in ambito coronarico**

I materiali e le tecnologie correntemente disponibili in cardiologia interventistica impongono necessariamente alcune variazioni tecniche rispetto a quanto descritto in ambito neuroradiologico.



Il recupero di materiale trombotico intracoronarico con sistema NeVA™ stent retriever, secondo le stesse istruzioni fornite dalla casa madre, verte sull'utilizzo di un catetere guida attraverso il quale lo stent è portato in posizione target, in corrispondenza dell'occlusione trombotica del vaso. L'avanzamento dello stent avviene all'interno di un microcatetere Rebar18 che funge da guaina e che viene avanzato per primo fino a oltrepassare l'occlusione. Quando la dropping zone più prossimale dello stent, contrassegnata dai relativi marker radiopachi, giunge in corrispondenza del coagulo - con le altre dropping zone più distali rispetto ad essa - il ritiro progressivo del microcatetere determina l'unfolding e l'autoespansione del NeVA che porta a parete le sue maglie. Il conglobamento del trombo nello stent è evidenziato, agli occhi dell'operatore, dal distanziamento ottenuto fra i marker radiopachi della dropping zone interessata. Qualora i marker rimangano invece sovrapposti è verosimile che il trombo sia ancora fuori dagli strut, evenienza non rara, come evidenziato dai test in vitro, specie quando il coagulo è già consolidato. Questa configurazione è predittiva di uno scarso risultato del tentativo di "retrievement". Il fuso prossimale dello stent è tuttavia agganciato a un filo guida rigido e supportivo. Delle semplici manovre di push-and-pull sul filo, anche in questo caso, possono favorire, attraverso una variazione della tensione applicata sul device, la modifica della sua conformazione geometrica tridimensionale, che spesso è di per sé in grado di determinare l'inglobamento del trombo e l'apertura dei marker radiopachi che ne consegue. Quando i rapporti fra retriever e trombo sono angiograficamente soddisfacenti e tali da lasciar supporre un'efficace manovra di recupero, la lenta trazione sul filo durante aspirazione continua ne permette la retrazione nel catetere guida, fino alla completa esternalizzazione dal sistema. La retrazione del device viene eseguita con l'ausilio di un catetere intermedio, che ha lo scopo di portare le forze di aspirazione in prossimità del trombo puntando a prevenire i fenomeni embolici distali e collaterali, potenziali fonti di no-reflow. Per produrre l'aspirazione desiderata lungo tutto il tragitto che il retriever attraversa durante il ritiro, il catetere guida viene collegato a un sistema di vuoti spinti generato da una o più siringhe Vac-

Lok tramite uno o più rubinetti a tre vie, a loro volta connessi al catetere sul side branch di una valvola emostatica.

### **2.3.2 Utilizzo del NeVa™ in ambito coronarico: questioni aperte e spazi di ricerca**

Il forte razionale all'utilizzo del NeVa™ stent retriever nell'infarto miocardico, specialmente dopo che la tromboaspirazione ha subito un netto declassamento nelle raccomandazioni, si scontra con la mancanza di un percorso di sperimentazione dedicato al distretto coronarico che ne supporti l'utilizzo nella pratica clinica quotidiana. Alcuni aspetti procedurali restano da perfezionare, e servono evidenze più chiare sull'efficacia e sulla sicurezza della procedura. I dati presentati nel prossimo capitolo costituiscono un primo step nel tentativo di colmare queste lacune, partendo da una rivalutazione in vitro dell'intera metodica per arrivare alla descrizione della nostra esperienza con il device nella pratica clinica.

## 2.4 BIBLIOGRAFIA

1. Berkhemer OA, et al; MR CLEAN Investigators: A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:11–20.
2. Jovin TG, et al. Thrombectomy within 8 h after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:2296–2306.
3. Saver JL, et al. for the SWIFT PRIME Investigators: Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med* 2015;372:2285–2295.
4. Goyal M, et al. ESCAPE Trial Investigators: Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:1019–1030.
5. Campbell BC, et al. EXTEND-IA Investigators: Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 2015;372:1009–1018.
6. Lapergue B, et al. ASTER Trial Investigators: Effect of Endovascular Contact Aspiration vs Stent Retriever on Revascularization in Patients With Acute Ischemic Stroke and Large Vessel Occlusion: the ASTER Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;318:443–452.
7. Ulm et al. Preclinical Evaluation of the NeVa™ Stent Retriever. *Intervent Neurol* 2018; 7:205–217.
8. Machi P, et al. Experimental evaluation of stent retrievers' mechanical properties and effectiveness. *J Neurointerv Surg* 2017;9:257–263.
9. Ribo, M., et al. Mechanical thrombectomy with a novel stent retriever with multifunctional zones: Initial clinical experience with the NeVa™ thrombectomy device. *Journal of Neuroradiology* 47.4 (2020): 301-305.
10. Akpınar CK, et al. Favorable first-pass recanalization rates with NeVa™ thrombectomy device in acute stroke patients: Initial clinical experience. *Interventional Neuroradiology*. July 2020.

## CAPITOLO III

### IL SISTEMA NeVA™ STENT RETRIEVER NELLA TROMBECTOMIA CORONARICA: DAI TEST BENCH ALLA PRIMA ESPERIENZA CLINICA MULTICENTRICA

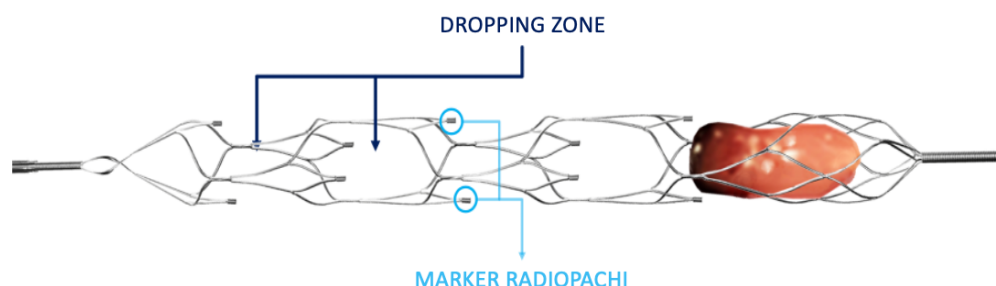
#### 3.1 INTRODUZIONE

Come argomentato nei capitoli precedenti, le analogie fisiopatologiche ed anatomiche fra il distretto vascolare cerebrale colpito da stroke e il distretto coronarico in corso di infarto miocardico acuto consentono di estrapolare dall'esperienza della neuroradiologia interventistica spunti e tecniche in grado di rivelarsi potenzialmente d'aiuto per il trattamento della cardiopatia ischemica. Se, infatti, i dati scientifici controversi ottenuti sulla tromboaspirazione manuale ne hanno scoraggiato l'utilizzo durante l'angioplastica primaria, dall'altro il sistema NeVA™ ha dimostrato un buon profilo di efficacia e di sicurezza nel trattamento dell'ictus suggerendone un potenziale sconfinamento in ambito cardiologico, orfano di una metodica di *debulking* trombotico altrettanto efficace. Sulla base dei presupposti scientifici di cui si è discusso, il sistema NeVA™ ha ottenuto il marchio CE per il trattamento delle sindromi coronariche acute, ma l'assenza di esperienze sperimentali a riguardo non ne ha fin qui favorito l'utilizzo. Non esistono ad oggi in letteratura casistiche che documentino i risultati prodotti dalla trombectomia coronarica con lo stent retriever. La tecnica è divenuta d'uso più comune soltanto in pochi centri selezionati, nei quali sembra offrire risultati promettenti che necessitano tuttavia di una validazione sperimentale. Inoltre, le differenze fra il distretto arterioso cerebrale e il distretto coronarico impongono alcuni adattamenti pratici e una nuova standardizzazione della tecnica secondo peculiarità proprie dei materiali e delle procedure correntemente in uso in cardiologia interventistica.

La descrizione della nostra casistica e dei test bench eseguiti in laboratorio per analizzare le caratteristiche fisiche del sistema sono oggetto di questa trattazione.

### 3.2 ASPETTI TECNICI E PROCEDURALI

Come anticipato, l'applicazione dei principi d'utilizzo dello stent retriever all'angioplastica coronarica impone l'adattamento della metodica ai materiali in uso in cardiologia interventistica, nel contesto peraltro di una procedura che prosegue, a trombectomia avvenuta, con lo stenting del vaso trattato. Nella pratica clinica cardiologica si è empiricamente definita una tecnica di trattamento dimostratasi sicura nei casi fin qui trattati, che sono oggetto di queste case series. L'approccio iniziale al vaso da trattare è garantito dal posizionamento al suo ostio di un catetere guida e dal passaggio di un primo filo guida verso la distalità del suo lume. Un microcatetere *Rebar18* viene quindi avanzato su un secondo filo fino ad oltrepassare la sede dell'occlusione. Così come per il trattamento dello stroke, il microcatetere funge da guaina per l'avanzamento dello stent retriever, che viene spinto fino al momento in cui la sua prima dropping zone non corrisponda alla sede più prossimale dell'occlusione trombotica. A questo punto, il ritiro del microcatetere determina l'autoespansione del device e l'inglobamento del trombo, favorito da piccoli movimenti di push-and-pull che facilitano l'espansione del retriever. I marker radiopachi delle dropping zone ne confermano la corretta apertura, distanziandosi reciprocamente (Immagine 1).



**Immagine 1.** NeVA™ stent retriever con marker radiopachi e dropping zone in evidenza, rappresentazione di un coagulo inglobato dall'ultima dropping zone verso il basket terminale del device.

Sul filo guida dello stent, a questo punto, viene generalmente avanzato un catetere intermedio, la cui estremità distale viene portata in prossimità del NeVA. Il catetere guida viene collegato a un

sistema di aspirazione formato una o più siringhe Vac-Lock da 60 cc, ad esso connesse tramite un rubinetto a tre vie, che producono al suo interno un vuoto spinto. La forza aspirativa, tramite il catetere guida e poi il catetere intermedio, viene applicata continuativamente durante tutte le successive manovre di ritiro o, appunto, di *retrievement* del sistema NeVA/catetere intermedio. La capacità del circuito di esercitare correttamente l'aspirazione desiderata in prossimità del coagulo tramite il catetere intermedio è cruciale per prevenire l'embolizzazione del materiale trombotico, ed è oggetto di verifica sperimentale nel *test bench* a cui è dedicato il paragrafo che segue. Catetere intermedio e stent retriever vengono retratti simultaneamente, mantenendo in sede il catetere guida e il secondo filo coronarico di protezione che garantiscono l'accesso al lume vero del vaso per la prosecuzione della PCI. Immagini angiografiche preliminari e successive alla trombectomia consentono di verificarne il risultato in termini di flusso TIMI, di TTG e di stenosi residua (vedi Capitolo I), sulla scorta del quale si stabilisce in genere la strategia procedurale successiva verso il posizionamento del DES o verso eventuali tentativi ulteriori di trombectomia, qualora il risultato dovesse apparire angiograficamente subottimale.

### **3.3 IL TEST BENCH SUL SISTEMA NeVA™ STENT RETRIEVER ADATTATO ALLA CARDIOLOGIA INTERVENTISTICA**

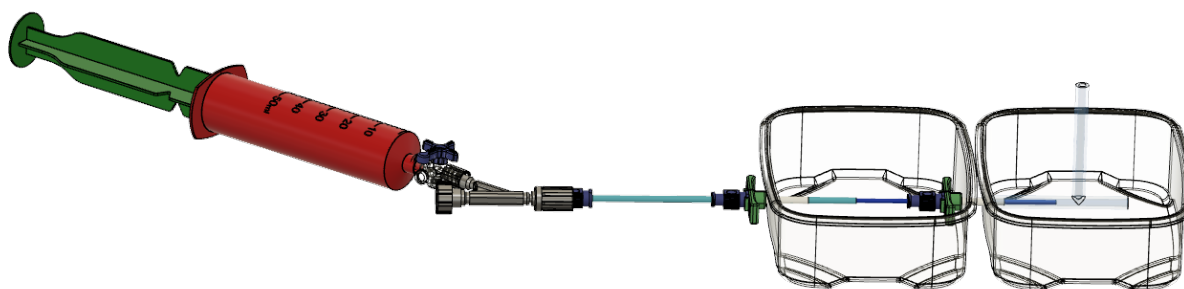
L'utilizzo del sistema NeVA™ in ambito coronarico richiede, come già argomentato, adattamenti tecnici della procedura supportati da evidenze sperimentali preliminari che ne documentino l'efficacia in vitro. I materiali utilizzati durante la procedura, nati per scopi diversi rispetto al debulking trombotico con lo stent retriever, entrano a far parte di un sistema di aspirazione le cui proprietà fisiche vengono analizzate nei *test bench* illustrati di seguito. Il modello su cui questi vengono eseguiti riproduce l'intero sistema che in vivo consente la trombectomia meccanica.

### 3.3.1 Costruzione del *bench model*

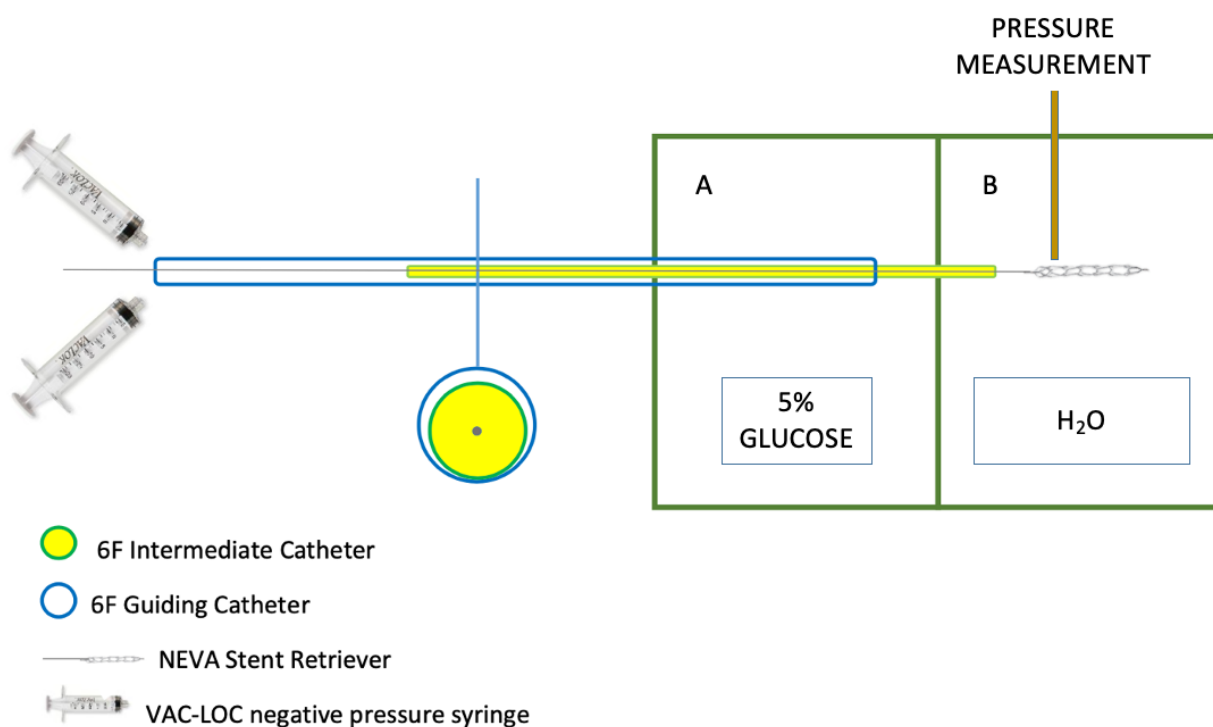
Un sistema completo, e analogo al set utilizzato per l'esecuzione in vivo della trombectomia con stent retriever, è costituito da:

- un catetere guida 6F;
- un catetere intermedio 6F (ne vengono testate due tipologie correntemente in uso nei laboratori di cardiologia interventistica: il Telescope™ 6F, Medtronic ©; il Guidezilla™ 6F, Boston Scientific ©);
- uno stent retriever NeVa™ 4.0 x 30 mm;
- una valvola emostatica a doppio ingresso connessa all'estremo prossimale del catetere guida;
- uno/due rubinetto/i stop-cock a tre vie connesso/i al side branch della valvola emostatica;
- una-tre siringhe Vac-Lock da 60 ml ciascuna;

Il circuito viene cimentato in due vasche separate, connesse da valvole fluidostatiche che mantengono i compartimenti stagni. Il catetere guida entra nella vasca A attraverso la valvola idrostatica di un introduttore 6F. All'interno del catetere guida, un catetere intermedio viene avanzato fino all'interno della vasca B, connessa alla vasca A da un ulteriore introduttore dello stesso tipo. All'interno del catetere intermedio, lo stent retriever viene avanzato e fuoriesce nella vasca B, impegnandosi in un condotto che simula il decorso della coronaria a valle dell'occlusione. Un sensore di pressione (Edwards TruWave™ 3cc/84) è posto in prossimità della prima dropping zone del sistema NeVA e verifica l'intensità dell'aspirazione esercitata durante i test. Le pressioni misurate vengono riportate simultaneamente in una curva pressione/tempo elaborata dal software del sistema Edwards. La vasca A e la vasca B sono riempite rispettivamente di soluzione glucosata al 5% e di acqua pura. Schemi esemplificativi sono riportati nelle Immagini 2 e 3, la prima delle quali rappresenta il sistema di connessione fra le due vasche, la seconda i rapporti reciproci e il posizionamento dei cateteri che compongono il circuito.



**Immagine 2.** Due vasche sono interconnesse da una valvola idrostatica in grado di ospitare al suo interno il passaggio di un catetere 6F e di garantire la tenuta stagna fra le due camere. L'accesso alla prima camera è garantito da un'ulteriore valvola dello stesso tipo, attraverso cui avviene l'ingresso dei cateteri nel sistema.



**Immagine 3.** Attraverso l'apposita valvola di accesso, il catetere guida, in blu, viene inserito all'interno della prima camera (A). Al suo interno, il catetere intermedio (in giallo) attraversa la seconda valvola e raggiunge la seconda vasca (B). All'interno del catetere intermedio, lo stent retriever viene avanzato nella seconda vasca e mantenuto in prossimità dell'estremità distale dell'*extension catheter*. All'estremo prossimale del catetere guida viene connessa una valvola a tenuta a due vie. Al side branch della valvola si collegano una o più siringhe Vac-Lock attraverso un rubinetto a tre vie. La prima vasca ospita acqua distillata, la seconda vasca è riempita con una soluzione di glucosio a una concentrazione del 5% p/v.



### **3.3.2 I test bench**

**Test preliminare** – Questo test è mirato a verificare la distribuzione delle forze di aspirazione fra la punta del catetere guida (che giace in vivo all’ostio della coronaria) e il catetere intermedio (che può essere avanzato oltre, fino in prossimità del trombo). Le due vasche (A e B) sono state riempite con fluidi diversi come da schema, il catetere guida è stato mantenuto nella prima vasca (glucosio 5% p/v) mentre il catetere intermedio è stato avanzato fino al secondo contenitore (riempito di acqua pura, Immagini 2 e 3). Entrambi i contenitori sono stati riempiti fino all’orlo perché non si esercitassero sui punti di aspirazione pressioni idrostatiche diverse e per poter facilmente verificare, anche visivamente, l’aspirazione dei due fluidi. Ciò ha documentato una sostanziale assenza di aspirazione dalla punta del catetere guida, evidenziata da:

1. Assenza di variazione del volume di fluido contenuto nella vasca A ad aspirazione avvenuta;
2. Assenza di glucosio misurabile nel fluido aspirato, ottenuto dalle siringhe Vac-Lok.

La buona tenuta e l’assenza di “leak” di aspirazione a livello dell’interfaccia catetere guida/catetere intermedio semplificano gli esperimenti successivi, che sarebbero teoricamente eseguibili anche con una sola vasca ma che sono stati effettuati mantenendo inalterato il modello, così da documentare la riproducibilità della prima osservazione in ogni condizione esplorata.

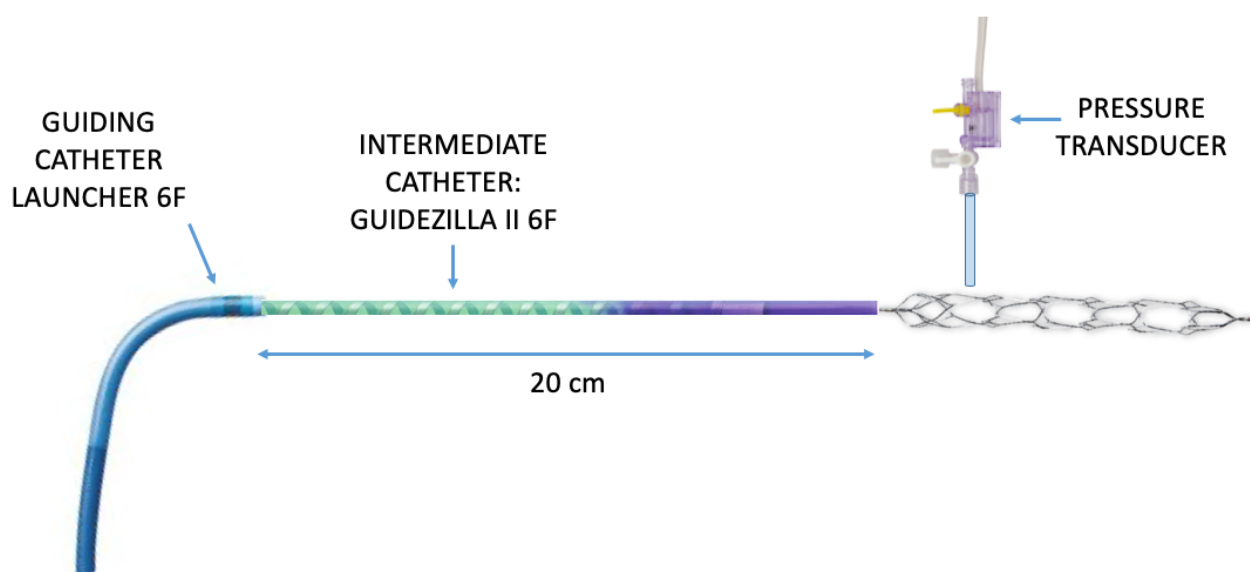
#### **Protocollo generale di esecuzione dei test:**

- Ogni combinazione catetere guida/catetere intermedio/stent retriever viene testata aspirando - in sequenza - con una, due e tre siringhe Vac-Lock;
- Ogni singolo test di aspirazione viene ripetuto tre volte, calcolando un valore medio sulle tre misurazioni e una deviazione standard rispetto alla media dei valori osservati;
- Durante ogni test di aspirazione vengono misurati i seguenti parametri: la pressione di picco dell’aspirazione (d’ora in poi riportata come “PeakP”); la durata complessiva dell’aspirazione (“Duration”); la pressione residua a metà aspirazione (Half Time

Pressure, HTP); il volume d'acqua aspirato dal sistema delle siringhe (volume efficace, "VolH<sub>2</sub>O"); il volume d'aria infiltratosi attraverso la valvola fluidostatica, all'estremo prossimale del catetere guida ("VolAir"), la "FlowRate" ottenuta dal rapporto VolH<sub>2</sub>O/Duration; il rapporto fra VolH<sub>2</sub>O e volume totale aspirato dalle siringhe ( $\text{VolRatio} = \text{VolH}_2\text{O} / (\text{VolH}_2\text{O} + \text{VolAir})$ ).

**Modello A** – Il primo modello testato (Modello A) è uno "standard" verso cui saranno confrontati i modelli successivi, elaborati introducendo di volta in volta una singola variante rispetto al modello A per verificarne l'impatto sull'efficienza aspirativa del sistema. Il modello è rappresentato nelle immagini che seguono (Immagini 4 e 5).

## MODEL: A



**Immagine 4.** Modello A. Il catetere intermedio (Guidezilla II, Medtronic) fuoriesce dal catetere guida per una lunghezza di 20 cm. Lo stent retriever è posto in maniera tale che il catetere intermedio ingaggi il suo edge prossimale. Il sensore pressorio è posto in corrispondenza della prima dropping zone del device.



**Immagine 5.** Tre siringhe Vac-Lok sono connesse attraverso due rubinetti a tre vie al side port del catetere guida (a). Il catetere entra nella prima vasca, da cui fuoriesce il catetere intermedio per impegnarsi nel secondo contenitore (b). Qui, la punta del catetere intermedio giace in prossimità dello stent retriever, laddove viene posto il sensore di pressione che ne misura le variazioni durante il test (c). Per la schematizzazione esemplificativa del sistema si veda l'Immagine 3.

Il modello simula una situazione in cui il catetere intermedio (un Guidezilla II 6F) debba raggiungere un'occlusione distale di un vaso coronarico per esercitare l'aspirazione nelle immediate vicinanze della prima dropping zone, cioè in prossimità del trombo.

La Tabella 1 mostra i risultati dei singoli test eseguiti con una, due o tre siringhe d'aspirazione, per un totale di tre cicli completi (9 osservazioni). La Tabella 2 mostra i medesimi dati parzialmente aggregati, raggruppando le osservazioni eseguite con uno stesso numero di siringhe, riportando i parametri misurati in termini di valori medi e relative deviazioni standard.

Test ID	Syringes (n)	Total Volume (ml)	VolH2O (ml)	VolRatio	Duration (sec)	FlowRate (ml/sec)	PeakP (mmHg)	HTP (mmHg)
A1 - 1	1	60	27	0,45	21	1,29	19	10,20
A1 - 2	2	120	57	0,48	33	1,73	16,9	9,90
A1 - 3	3	180	76	0,42	43	1,77	16,8	8,80
A2 - 1	1	60	27	0,45	19	1,42	18,9	11,40
A2 - 2	2	120	62	0,52	34	1,82	19,4	12,30
A2 - 3	3	180	77	0,43	53	1,45	18,8	9,40
A3 - 1	1	60	27	0,45	18	1,50	17,3	10,30
A3 - 2	2	120	53	0,44	30	1,77	17,9	10,70
A3 - 3	3	180	88	0,49	53	1,66	17,6	9,60

**Tabella 1.** Risultati grezzi dei test di aspirazione sul Modello A. Nella codifica del test, i numeri fanno rispettivamente riferimento al ciclo di ripetizione ed al numero di siringhe adoperate per aspirare simultaneamente.

	1 syringe		2 syringes		3 syringes	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
VolH2O (ml)	27,00	0,00	57,33	4,51	80,33	6,66
VolRatio	0,45	0,00	0,48	0,04	0,45	0,04
Duration (sec)	19,33	1,53	32,33	2,08	49,67	5,77
FlowRate (ml/sec)	1,40	0,11	1,77	0,05	1,63	0,16
PeakP (mmHg)	18,40	0,95	18,07	1,26	17,73	1,01
HTP (mmHg)	10,63	0,67	10,97	1,22	9,27	0,42

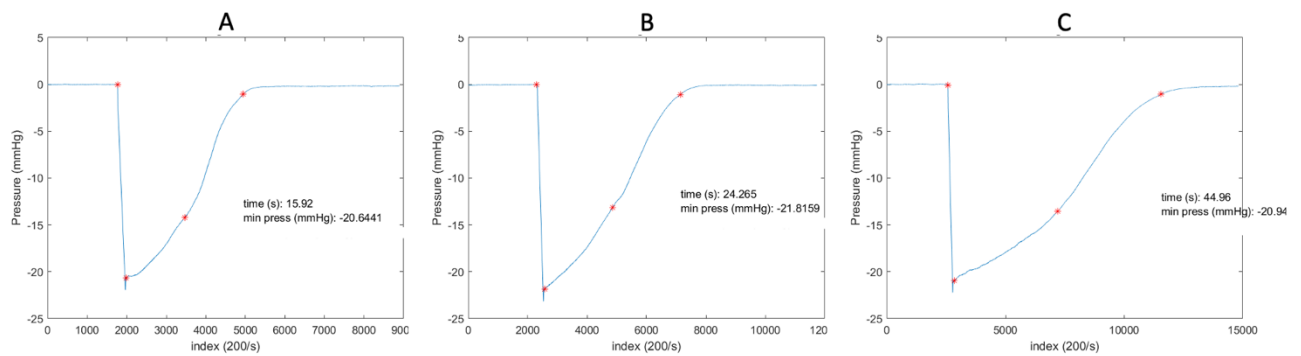
**Tabella 2.** Risultati dei test di aspirazione sul Modello A, dati aggregati raggruppando le tre osservazioni eseguite con lo stesso numero di siringhe e riportati in termini di medie e deviazioni standard.

Nel Modello A, la variazione del numero di siringhe sembra essere determinante, ai fini dell'aspirazione esercitata, in termini di:

- *Duration*: la durata dell'aspirazione è notevolmente maggiore quando eseguita con tre siringhe; l'esecuzione con doppia Vac-Lok garantisce coerentemente durate maggiori rispetto all'aspirazione eseguita con siringa singola;
- *VolH<sub>2</sub>O*: il volume di fluido aspirato è razionalmente funzione del numero di siringhe utilizzate. La relazione non è lineare in quanto la seconda e la terza siringa, aggiunte ai side-port degli stop-cock come da Immagine 5, aspirano volumi nettamente minori rispetto alla prima siringa.

La *PeakP*, invece, non differisce sensibilmente con l'aggiunta di più siringhe. Similmente a metà dell'aspirazione non vi sono importanti differenze di drop pressorio (HTP): la P residua è solo lievemente maggiore durante i test con tre siringhe, in quanto misurata dopo un intervallo di tempo maggiore dal tempo zero (Duration/2). Le curve pressorie standard ( $\delta P/\delta T$ ) ottenute dalla manometria aspirando con una, due o tre siringhe sono riportate nella figura che segue (Imm. 6).

In sintesi: Il modello A dimostra come l'incremento del numero di siringhe determini un'aspirazione di durata più prolungata, che produce un maggiore volume di fluido aspirato a parità di pressioni di aspirazione e di flusso nel catetere (ml/sec).

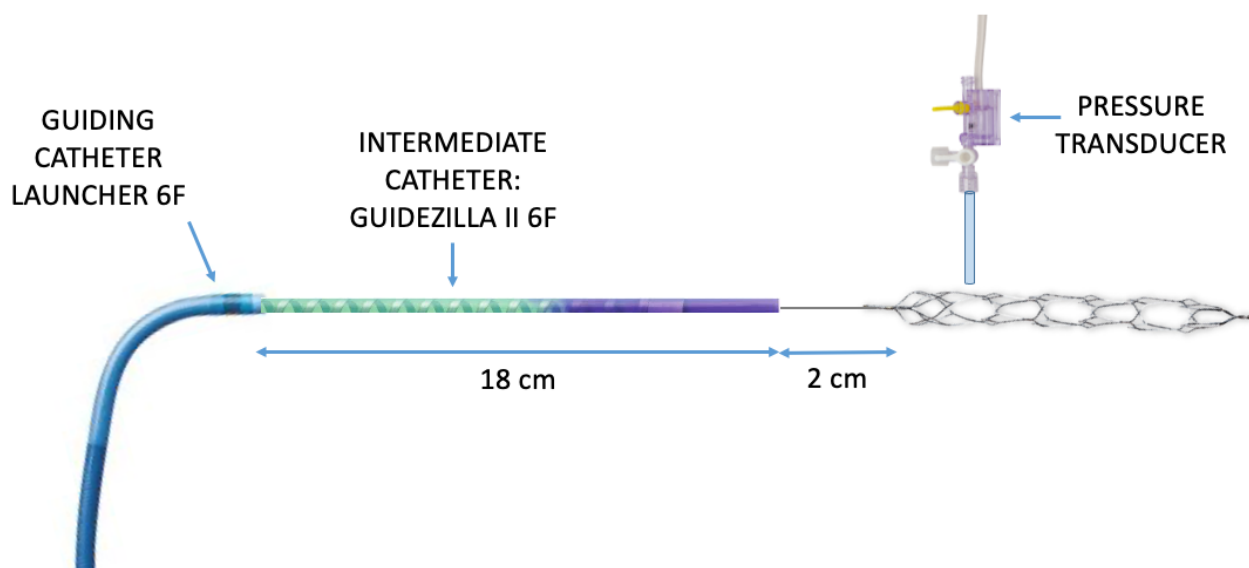


**Immagine 6.** Curve pressorie standard ottenute durante i test di aspirazione con una (A) due (B) o tre siringhe (C). I grafici dimostrano una sostanziale sovrapponibilità delle pressioni raggiunte al nadir della curva, con un tempo di risalita (“*Duration*”) proporzionale al numero di siringhe utilizzate. Differenze analoghe saranno documentate anche nei restanti modelli che seguono.

**Modello B** – Rispetto al modello A, la variante B riproduce una situazione in cui non sia possibile avanzare il catetere intermedio fino all’edge prossimale del retriever. Il primo viene quindi mantenuto 2 cm indietro, protrudendo dal catetere guida per 18 cm anziché 20. Una distanza di 2 cm separa la punta del catetere intermedio dall’edge prossimale dello stent retriever, posto poco più a valle. Come nel primo caso il sensore di pressione è mantenuto in corrispondenza della prima dropping zone del device, in quanto lo scopo del test è quello di misurare la pressione netta di aspirazione effettivamente esercitata in prossimità del trombo. Il Modello B è schematizzato nell’Immagine 6. I risultati dei test sono riportati in Tabella 3 e Tabella 4.

*In sintesi:* Il modello B evidenzia come la retrazione del catetere intermedio di due centimetri rispetto alla sede di occlusione trombotica determini, in corrispondenza della dropping zone, una riduzione della pressione di aspirazione “effettiva” che sembra essere inversamente proporzionale al numero di siringhe utilizzate: al crescere del loro numero si riduce il drop pressorio a 2 cm di distanza dalla punta del catetere intermedio. I restanti parametri non mostrano variazioni significative rispetto al modello A. Si confermano tutti gli ulteriori vantaggi dell’aspirazione simultanea con tre siringhe.

## MODEL: B



**Immagine 7.** Modello B. il catetere intermedio fuoriesce dal catetere guida per una lunghezza di 18 cm. Lo stent retriever è posto in maniera tale che il catetere intermedio rimanga a 2 cm di distanza dal suo edge prossimale. Il sensore pressorio è posto in corrispondenza della prima dropping zone del device.

Test ID	Syringes (n)	Total Volume (ml)	VolH2O (ml)	VolRatio	Duration (sec)	FlowRate (ml/sec)	PeakP (mmHg)	HTP (mmHg)
B1 - 1	1	60	28	0,47	15	1,87	17,4	10,4
B1 - 2	2	120	59	0,49	33	1,79	17,9	10,4
B1 - 3	3	180	82	0,46	52	1,58	18,1	9,7
B2 - 1	1	60	32	0,53	21	1,52	15,8	10,6
B2 - 2	2	120	48	0,40	29	1,66	15,7	9
B2 - 3	3	180	79	0,44	48	1,65	17	8,2
B3 - 1	1	60	27	0,45	17	1,59	16,6	10,1
B3 - 2	2	120	50	0,42	30	1,67	16,8	8,3
B3 - 3	3	180	75	0,42	46	1,63	17,6	8,7

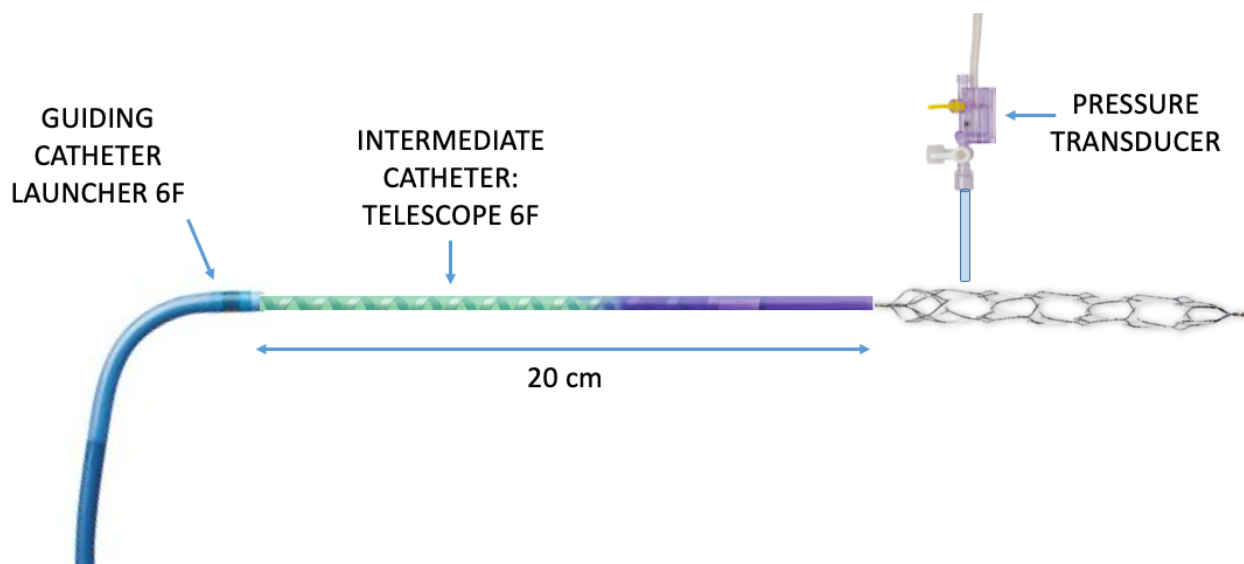
**Tabella 3.** Risultati dei test di aspirazione sul Modello B. Nella codifica del test, i numeri fanno rispettivamente riferimento al ciclo di ripetizione ed al numero di siringhe adoperate per aspirare simultaneamente.

	1 syringe		2 syringes		3 syringes	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
VolH2O (ml)	29,00	2,65	52,33	5,86	78,67	3,51
VolRatio	0,48	0,04	0,44	0,05	0,44	0,02
Duration (sec)	17,67	3,06	30,67	2,08	48,67	3,06
FlowRate (ml/sec)	1,66	0,18	1,70	0,07	1,62	0,04
PeakP (mmHg)	16,60	0,80	16,80	1,10	17,57	0,55
HTP (mmHg)	10,37	0,25	9,23	1,07	8,87	0,76

**Tabella 4.** Risultati dei test di aspirazione sul Modello B, dati aggregati raggruppando le tre osservazioni eseguite con lo stesso numero di siringhe e riportati in termini di medie e deviazioni standard.

**Modello C** – Rispetto al Modello A, il Modello C testa un catetere intermedio di diversa casa produttrice, paragonabile in termini di diametri e di costi (Telescope, Boston Scientific). Per il resto i due modelli sono sovrapponibili.

## MODEL: C



**Immagine 8.** Modello C. Il catetere intermedio (Telescope, Boston Scientific) fuoriesce dal catetere guida per una lunghezza di 20 cm. Lo stent retriever è posto in maniera tale che il catetere intermedio ingaggi il suo edge prossimale. Il sensore pressorio è posto in corrispondenza della prima dropping zone del device.

Come si evince dalle tabelle che seguono (Tabella 5 e Tabella 6), la sostituzione del catetere intermedio determina parametri di aspirazione del tutto paragonabili al Modello A.

In sintesi: Non vi sono differenze rilevanti nei parametri di aspirazione (volumi, pressioni, flussi e durata) fra i due cateteri intermedi testati e comunemente utilizzati nella pratica clinica.

Test ID	Syringes (n)	Total Volume (ml)	VolH2O (ml)	VolRatio	Duration (sec)	FlowRate (ml/sec)	PeakP (mmHg)	HTP (mmHg)
C1 - 1	1	60	31	0,52	20	1,55	17,9	10,6
C1 - 2	2	120	66	0,55	36	1,83	18,5	11,5
C1 - 3	3	180	77	0,43	48	1,60	17,1	8,5
C2 - 1	1	60	32	0,53	18	1,78	17,3	10,7
C2 - 2	2	120	52	0,43	32	1,63	17,7	9,7
C2 - 3	3	180	73	0,41	45	1,62	16,3	8,6
C3 - 1	1	60	31	0,52	19	1,63	16,8	9,7
C3 - 2	2	120	53	0,44	31	1,71	17	9,9
C3 - 3	3	180	74	0,41	47	1,57	17,4	10,7

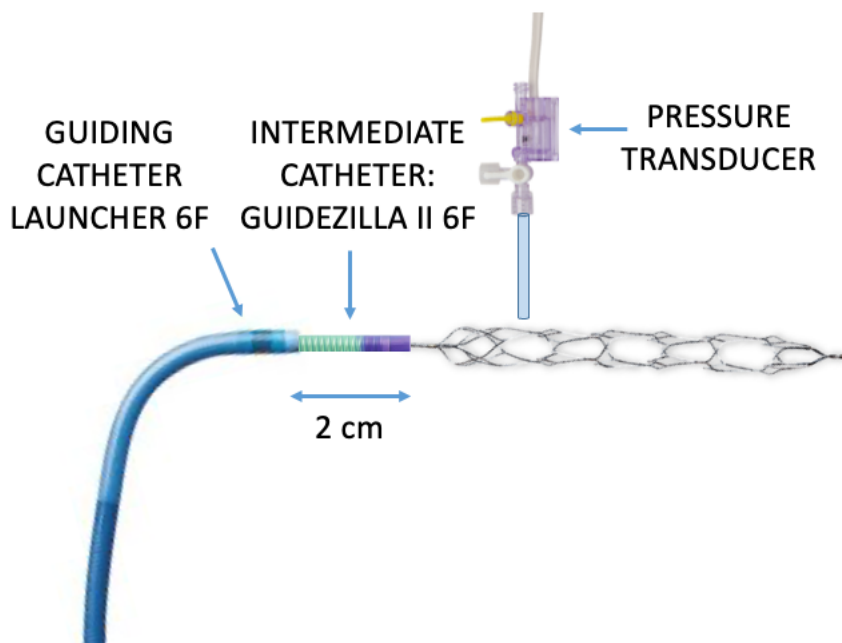
**Tabella 5.** Risultati dei test di aspirazione sul Modello C. Nella codifica del test, i numeri fanno rispettivamente riferimento al ciclo di ripetizione ed al numero di siringhe adoperate per aspirare simultaneamente.

	1 syringe		2 syringes		3 syringes	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
VolH2O (ml)	31,33	0,58	57,00	7,81	74,67	2,08
VolRatio	0,52	0,01	0,48	0,07	0,41	0,01
Duration (sec)	19,00	1,00	33,00	2,65	46,67	1,53
FlowRate (ml/sec)	1,65	0,12	1,72	0,10	1,60	0,02
PeakP (mmHg)	17,33	0,55	17,73	0,75	16,93	0,57
HTP (mmHg)	10,33	0,55	10,37	0,99	9,27	1,24

**Tabella 6.** Risultati dei test di aspirazione sul Modello C, dati aggregati raggruppando le tre osservazioni eseguite con lo stesso numero di siringhe e riportati in termini di medie e deviazioni standard.

**Modello D** – L’ultimo modello simula uno scenario clinico diverso in termini di sede dell’occlusione trombotica. L’occlusione prossimale di un vaso fa sì che la distanza fra la punta del catetere guida e la sede della trombosi sia ridotta, e altrettanto lo sarà il tratto di catetere intermedio che fuoriesce dal catetere guida per raggiungere l’edge dello stent retriever. Il modello raggiunge così una lunghezza complessiva del sistema francamente ridotta, verificando se ciò abbia un impatto sull’efficacia dell’aspirazione, ed è schematizzato nell’Immagine 9.

## MODEL: D



**Immagine 9.** Modello D. Il catetere intermedio fuoriesce dal catetere guida per una lunghezza di 2 cm. Lo stent retriever è posto in maniera tale che il catetere intermedio ingaggi il suo edge prossimale. Il sensore pressorio è posto in corrispondenza della prima dropping zone del device.



Le tabelle che seguono (Tabella 7 e Tabella 8) documentano variazioni sostanziali rispetto al modello A, che simula invece un'occlusione distale. Un ridotto segmento esternalizzato del catetere intermedio varia in maniera cospicua, come sottolineato, la lunghezza dell'intero sistema, cioè la distanza fra il punto in cui l'aspirazione è prodotta (all'estremo prossimale del catetere guida) e quello in cui la stessa si esercita (all'estremo distale del catetere intermedio), che passa da un totale di 110 cm a un totale di 92 cm (posta come 90 cm la lunghezza netta del catetere guida), per una riduzione percentuale del 16.4%.

Test ID	Syringes (n)	Total Volume (ml)	VolH2O (ml)	VolRatio	Duration (sec)	FlowRate (ml/sec)	PeakP (mmHg)	HTP (mmHg)
D1 - 1	1	60	39	0,65	19	2,05	20,6	14,2
D1 - 2	2	120	59	0,49	33	1,79	21,8	13,1
D1 - 3	3	180	108	0,60	54	2,00	20,9	13,5
D2 - 1	1	60	37	0,62	19	1,95	20,9	14,2
D2 - 2	2	120	70	0,58	36	1,94	21,4	14,6
D2 - 3	3	180	88	0,49	49	1,80	20	12,6
D3 - 1	1	60	31	0,52	18	1,72	19,6	12,7
D3 - 2	2	120	69	0,58	35	1,97	19,7	12,7
D3 - 3	3	180	87	0,48	49	1,78	20,1	12,4

**Tabella 7.** Risultati dei test di aspirazione sul Modello D. Nella codifica del test, i numeri fanno rispettivamente riferimento al ciclo di ripetizione ed al numero di siringhe adoperate per aspirare simultaneamente.

	1 syringe		2 syringes		3 syringes	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
VolH2O (ml)	35,67	4,16	66,00	6,08	94,33	11,85
VolRatio	0,59	0,07	0,55	0,05	0,52	0,07
Duration (sec)	18,67	0,58	34,67	1,53	50,67	2,89
FlowRate (ml/sec)	1,91	0,17	1,90	0,10	1,86	0,12
PeakP (mmHg)	20,37	0,68	20,97	1,12	20,33	0,49
HTP (mmHg)	13,70	0,87	13,47	1,00	12,83	0,59

**Tabella 8.** Risultati dei test di aspirazione sul Modello D, dati aggregati raggruppando le tre osservazioni eseguite con lo stesso numero di siringhe e riportati in termini di medie e deviazioni standard.

**In sintesi:** Ciò che si evince dai valori misurati è che un sistema di cateteri complessivamente più corto produce un netto incremento dei volumi aspirati rispetto alla media degli altri 3 modelli (+17.4%) in un tempo complessivo di aspirazione paragonabile. Ciò è frutto di una pressione di aspirazione netta esercitata alla punta più elevata (+16,8%) che determina una FlowRate (ml/sec) aumentata del 14.8%.

**Confronto fra i modelli e conclusioni deducibili dai test** – Le tabelle che seguono riportano i dati aggregati dei test eseguiti (Tabella 9), in modo da rendere confrontabili i modelli testati.

3-SYRINGES TESTS	MODEL A		MODEL B		MODEL C		MODEL D		3 Syringes - Any MODEL	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
VolH20 (ml)	80,33	6,66	78,67	3,51	74,67	2,08	94,33	11,85	82,00	8,56
VolRatio	0,45	0,04	0,44	0,02	0,41	0,01	0,52	0,07	0,46	0,05
Duration (sec)	49,67	5,77	48,67	3,06	46,67	1,53	50,67	2,89	48,92	1,71
FlowRate (ml/sec)	1,63	0,16	1,62	0,04	1,60	0,02	1,86	0,12	1,68	0,12
PeakP (mmHg)	17,73	1,01	17,57	0,55	16,93	0,57	20,33	0,49	18,14	1,50
HTP (mmHg)	9,27	0,42	8,87	0,76	9,27	1,24	12,83	0,59	10,06	1,86
2-SYRINGES TESTS	MODEL A		MODEL B		MODEL C		MODEL D		2 Syringes - Any MODEL	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
VolH20 (ml)	57,33	4,51	52,33	5,86	57,00	7,81	66,00	6,08	58,17	5,70
VolRatio	0,48	0,04	0,44	0,05	0,48	0,07	0,55	0,05	0,48	0,05
Duration (sec)	32,33	2,08	30,67	2,08	33,00	2,65	34,67	1,53	32,67	1,66
FlowRate (ml/sec)	1,77	0,05	1,70	0,07	1,72	0,10	1,90	0,10	1,77	0,09
PeakP (mmHg)	18,07	1,26	16,80	1,10	17,73	0,75	20,97	1,12	18,39	1,80
HTP (mmHg)	10,97	1,22	9,23	1,07	10,37	0,99	13,47	1,00	11,01	1,79
1-SYRINGE TESTS	MODEL A		MODEL B		MODEL C		MODEL D		1 Syringe - Any MODEL	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
VolH20 (ml)	27,00	0,00	29,00	2,65	31,33	0,58	35,67	4,16	30,75	3,73
VolRatio	0,45	0,00	0,48	0,04	0,52	0,01	0,59	0,07	0,51	0,06
Duration (sec)	19,33	1,53	17,67	3,06	19,00	1,00	18,67	0,58	18,67	0,72
FlowRate (ml/sec)	1,40	0,11	1,66	0,18	1,65	0,12	1,91	0,17	1,66	0,21
PeakP (mmHg)	18,40	0,95	16,60	0,80	17,33	0,55	20,37	0,68	18,18	1,64
HTP (mmHg)	10,63	0,67	10,37	0,25	10,33	0,55	13,70	0,87	11,26	1,63

**Tabella 9.** A sinistra vengono tabulati e confrontati i dati aggregati dei quattro modelli (A-B-C-D), raggruppati secondo numero di siringhe utilizzate. Facendo riferimento, ad esempio, ai dati dei test eseguiti aspirando con tre siringhe in contemporanea (tabella in alto a sinistra), si evince come il Modello D (da occlusione prossimale) costituisca un sistema più performante rispetto a quello testato nel modello A (da occlusione distale). Paragoni analoghi sono deducibili per tutti gli altri confronti. Le tabelle a destra aggregano i dati ottenuti su tutti i modelli a parità di siringhe utilizzate, evidenziando i vantaggi di tutte le aspirazioni a tre siringhe rispetto alle aspirazioni a due siringhe e alle aspirazioni eseguite con una siringa singola. Tutti i dati sono espressi in termini di media e deviazione standard.

Da quanto si evince appare ragionevole concludere che:

- Nel sistema catetere guida/catetere intermedio, la totalità dell'aspirazione si esercita in corrispondenza dell'estremo distale del secondo, senza una dispersione apprezzabile all'estremo del catetere guida;
- L'incremento del numero di siringhe si traduce in ogni sistema testato in un aumento sostanziale della durata dell'aspirazione, con un volume di liquido aspirato nettamente maggiore a parità di pressioni di picco e di velocità di flusso;
- Una retrazione del catetere intermedio di 2 cm rispetto all'edge prossimale del retriever (Modello B vs. Modello A) fa sì che la pressione netta di aspirazione esercitata in corrispondenza del trombo si riduca in maniera inversamente proporzionale al numero di siringhe utilizzate: ciò, a nostro avviso, dovrebbe essere di per sé un ulteriore incentivo ad eseguire l'aspirazione con tre siringhe nei casi in cui il catetere intermedio non può essere avanzato fino all'edge prossimale del retriever;
- Non vi sono differenze sostanziali nelle performance dei due cateteri intermedi testati ai fini della procedura di aspirazione (Modello C vs. Modello A);
- Un'occlusione prossimale di un vaso, che preveda quindi un ridotto tratto di esternalizzazione del catetere intermedio dal catetere guida per ingaggiare il retriever, si traduce in un incremento netto della pressione di aspirazione alla sua punta, cui consegue un aumento proporzionale della velocità di flusso nei cateteri e dei volumi di liquido aspirati: questo potrebbe avere un risvolto significativo anche in vivo in termini di efficacia dell'aspirazione applicata sul trombo.

### **3.3.3 Limiti del test bench e prospettive**

Le sequenze e le combinazioni di aspirazione sul modello sperimentale sono state eseguite su un fluido statico, che per questo aspetto si differenzia dalle peculiarità fluidodinamiche che in vivo caratterizzano l'azione del sistema di trombectomia intracoronarica. Inoltre, le resistenze a valle

possono giocare un ruolo non indifferente nel determinare l'efficacia dell'aspirazione, si tratta pertanto di un parametro che andrà integrato nel sistema sperimentale. L'esperimento fornisce comunque una *proof of concept* che è la base teorica in vitro su cui si appoggia l'esecuzione della tecnica in vivo, documentandone l'efficacia aspirativa da cui scaturisce il razionale per la sua applicazione nella pratica clinica. L'ulteriore ottimizzazione delle condizioni del sistema, volta a riprodurre più fedelmente il contesto emodinamico a flusso continuo e pulsatile nel quale questo agisce, saranno oggetto dell'ulteriore prosecuzione dei test bench.

### **3.4 DAI TEST LABORATORISTICI ALLA PRATICA CLINICA: I PRIMI 50 PAZIENTI CORONARICI TRATTATI CON SISTEMA NeVA™ STENT RETRIEVER**

#### **3.4.1 Popolazione e raccolta dei dati**

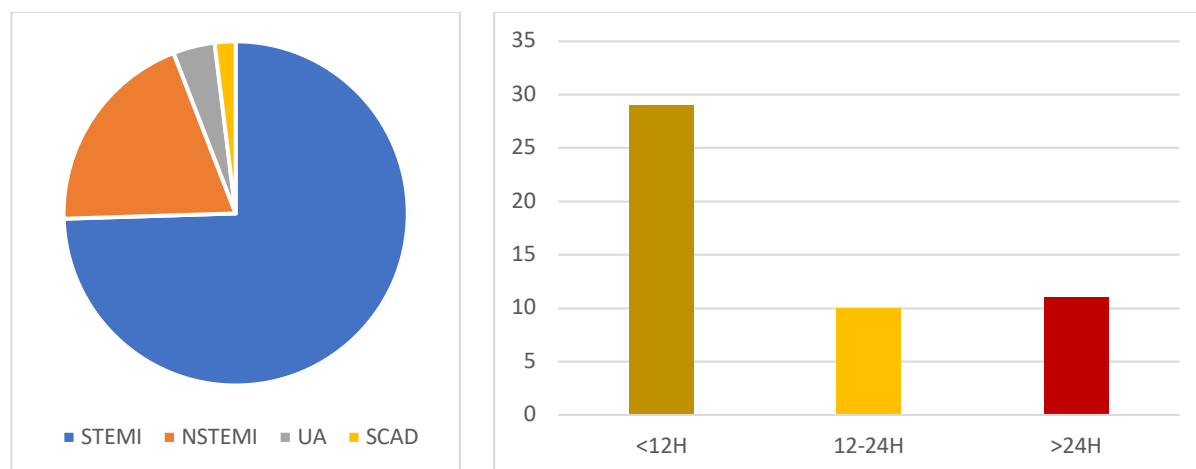
I dati riportati in questa sezione fanno riferimento ai primi 51 pazienti che hanno ricevuto una trombectomia meccanica con stent retriever durante una PCI, finalizzata a conseguire un debulking trombotico del vaso prima dell'impianto di uno o più stent sulla lesione culprit.

La casistica raccoglie tutti i pazienti consecutivamente trattati presso i laboratori di Emodinamica del Cardiocentro Ticino di Lugano e dell'Inselspital di Berna dal 01 Gennaio al 30 Ottobre 2020. La Tabella 10 raccoglie le caratteristiche basali della popolazione oggetto di studio. Caratteristiche anagrafiche e prevalenza dei principali fattori di rischio per coronaropatia rispecchiano sostanzialmente la popolazione generale dei pazienti SCA. La stragrande maggioranza dei pazienti oggetto di analisi (il 74.5%) accedeva a studio coronarografico urgente nel contesto di uno STEMI (Immagine 10), con una funzione sistolica ventricolare sinistra mediamente ai limiti inferiori del range di normalità ( $52.4 \pm 11$ ), con una variabilità dipendente dalla sede dell'IMA e dall'estensione del territorio miocardico perfuso dal vaso occluso. Nel 90% delle procedure, le condizioni di compenso emodinamico iniziali dei pazienti erano stabili (Killip I). Più varia, invece, è la distribuzione del tempo totale di ischemia, con un numero di casi di rivascolarizzazione eseguita entro le sei ore dall'esordio dei sintomi che si ferma al 52.9%. Questo fa sì che la casistica annoveri una serie di procedure cosiddette "secondarie", cioè eseguite fra le 12 e le 24 ore dall'esordio (19.6%) e un discreto numero di pazienti subacuti, rivascolarizzati oltre le 24 ore (22.5%) (Immagine 10).

# **BASELINE CHARACTERISTICS**

	<b>N=51</b>
Age (years), mean±SD	66.8±11.3
Male sex	37 (72.5)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26.7±3.8
Current smoker, no.(%)	18 (35.3)
Hypertension, no.(%)	20 (39.2)
Diabetes mellitus, no.(%)	6 (11.8)
Hypercholesterolemia, no.(%)	24 (47.1)
Family history of coronary artery disease, no.(%)	9 (17.7)
Previous myocardial infarction, no.(%)	7 (13.7)
Previous PCI, no.(%)	7 (13.7)
Previous CABG, no.(%)	0 (0)
Previous TIA or Stroke, no.(%)	2 (3.9)
Peripheral arterial disease, no.(%)	1 (2.0)
Renal failure, no.(%)	2 (3.9)
Renal insufficiency requiring dialysis, no.(%)	0 (0)
<b>Clinical indication for PCI, no.(%)</b>	
Stable CAD	1 (2.0)
Unstable Angina	2 (3.9)
NSTEMI	10 (19.6)
STEMI	38 (74.5)
<b>Left ventricular function (%)</b> , mean±SD	52.4±11
<b>Killip class (%)</b>	
Killip I	46 (90)
Killip II	2 (4)
Killip III	2 (4)
Killip IV	1 (2)
<b>Time from symptoms onset to PCI</b>	
<12 hours	29 (56.8)
12 to 24 hours	10 (19.6)
24 to 72 hours	5 (9.8)
>72 hours to 7 days	7 (13.7)

**Tabella 10.** Caratteristiche basali della popolazione oggetto della case series. Commenti nel testo.



**Immagine 10.** Distribuzione dei pazienti secondo indicazione a PCI (primo grafico) e secondo tempo di riperfusione (secondo grafico).

I dati sulle procedure sono stati raccolti prospetticamente in forma anonima ed analizzati retrospettivamente, previo parere favorevole dei comitati etici del Canton Ticino e del Canton Berna come da indicazioni raccomandate da Swissethics. Le immagini angiografiche sono state valutate da un operatore non direttamente coinvolto nella procedura per l'assegnazione dei parametri angiografici oggetto di valutazione. L'analisi delle stesse immagini è stata affidata parallelamente ad un CoreLab esterno per la convalida da parte di un operatore terzo delle valutazioni eseguite, presso il MedStar Washington Hospital Center (USA).

Per ognuno dei pazienti arruolati sono stati raccolti tutti i parametri angiografici analizzati (flusso TIMI, Timi Thrombus Grade, severità della lesione in %) durante l'angiografia diagnostica, dopo il passaggio del primo filo guida, dopo trombectomia con NeVA<sup>TM</sup> ed al termine della PCI. Un tracciato elettrocardiografico a 12 derivazioni è stato registrato prima dell'ingresso in sala ed entro un'ora dal termine della rivascolarizzazione, per verificarne il risultato in termini di ST-resolution. Eventuali complicanze locali o sistemiche post-procedurali sono state raccolte prospetticamente. I dati laboratoristici indicativi del decorso clinico successivo sono stati raccolti e tabulati (marker di necrosi miocardica quali hsTnT, CK e CK-MB, creatinina, emoglobina). I pazienti sono stati ricontattati telefonicamente a un mese per verificarne lo stato di salute.

### **3.4.2 Analisi statistiche**

Di ogni variabile misurata è stata verificata la normalità della distribuzione all'interno campione analizzato. Per le variabili continue a distribuzione gaussiana è stato eseguito un confronto fra le medie pre-post trattamento secondo T-test per dati appaiati. I risultati sono forniti in termini di media  $\pm$  1DS ed IC 95%. Per le variabili nominali, tutte a distribuzione non gaussiana, i confronti fra le relative frequenze sono stati eseguiti con Wilcoxon signed-rank test. Valori di p value  $< 0.05$  sono considerati statisticamente significativi.

### 3.4.3 Procedura

Tutti i pazienti inclusi sono stati sottoposti a trombectomia con sistema NeVA™, lasciando alla discrezione dell'operatore la scelta delle dimensioni dello stent retriever e del catetere intermedio secondo anatomia coronarica ed abitudini del centro. Nel 100% dei casi la trombectomia è stata portata regolarmente a termine ed è stata seguita dalla normale finalizzazione della PCI. La Tabella 11 riporta le caratteristiche procedurali più significative.

Come si evince, una percentuale di procedure maggiore dell'85% è stata eseguita per via radiale, meno del 15% dei pazienti ha richiesto un approccio femorale. Il tipo di lesioni trattate va da un grado B1 della classificazione AHA a un grado C, che è ampiamente rappresentato nel campione (54.9%), a testimonianza del fatto che anche lesioni più complesse sono state approcciate con questa tecnica senza che ciò si sia associato a maggiori rischi di *failure* della procedura.

Si è trattato in ogni caso trattato di lesioni coronariche con una sovrapposta trombosi angiograficamente evidente (100% dei casi), che è stata trattata in più del 70% dei pazienti con un solo passaggio di trombectomia con stent retriever, ripetuto una seconda volta nel 21.6% dei casi e più di due volte nella parte minoritaria che rimane.

A trombectomia avvenuta, nel 49% dei pazienti è stata dimostrata la presenza di trombi macroscopicamente evidenti adesi al retriever. Nei rimanenti casi non è stato visibile alcun trombo fra le maglie dello stent. Il risultato ideale auspicabile della trombectomia è illustrato nelle Immagini 11 e 12, che mostrano l'esito di una procedura in cui il materiale recuperato dalla coronaria trattate corrisponde visivamente a quanto visualizzato angiograficamente prima del debulking, materiale assente nella seconda immagine angiografica.



PROCEDURAL CHARACTERISTICS	
	<b>N (%)</b>
<b>Hemodynamic support</b>	4 (7.9)
mechanical support	1 (2.0)
continuous catecholamines	3 (5.9)
<b>Access site</b>	
radial	44 (86.3)
femoral	7 (13.7)
<b>Location of culprit lesion</b>	
Left main	1 (2)
Left anterior descending artery	13 (25.4)
Left circumflex artery	11 (21.6)
Right coronary artery	26 (51.0)
<b>AHA classification of culprit lesion</b>	
A	0 (0)
B1	6 (11.8)
B2	17 (33.3)
C	28 (54.9)
<b>Number of vessels with relevant stenosis (&gt;50%)</b>	
1	19 (37.3)
2	18 (35.3)
≥3	14 (27.4)
Adjunctive treatment of a non-culprit lesion	4 (7.8)
Staged PCI of non-culprit lesions	21 (41.2)
<b>Lesion type</b>	
Evidence of thrombus	51 (100)
Chronic total occlusion	0 (0)
Bifurcation	5 (9.8)
<b>Stenting</b>	
None	3 (5.9)
1 or more DES	48 (94.1)
Total number of stents implanted in culprit	1.1±0.5
Total stent length (mm)	33.8±16.8
Mean stent diameter (mm)	3.25±0.52
Predilatation	26 (51.0)
Postdilatation	20 (39.2)
Stent overlap	9 (17.7)
<b>NEVA passages</b>	
1	36 (70.6)
2	11 (21.6)
≥3	4 (7.8)
<b>Evidence of thrombus in NEVA stent</b>	25 (49)

**Tabella 11.** Caratteristiche angiografiche delle lesioni trattate ed aspetti procedurali rilevanti. Commento nel testo.



**Immagine 11.** Trombosi intracoronarica (nel box in blu) su ramo coronarico marginale ottuso prima e dopo il trattamento con stent retriever NeVA<sup>TM</sup>.



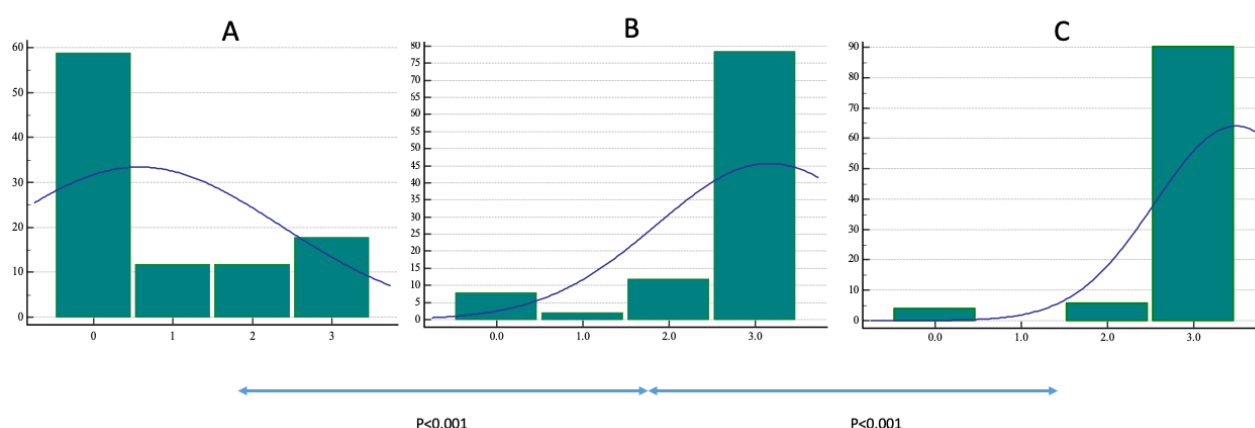
**Immagine 12.** Formazione trombotica adesa allo stent retriever, rimossa dal vaso coronarico colpito da SCA e angiograficamente rappresentato nell'Immagine 10.

### 3.4.4 Outcome angiografici

L'indicatore di perfusione (e riperfusione) più comunemente utilizzato in letteratura per descrivere i flussi in un vaso sede di trombosi è il TIMI flow (vedi Capitolo II). Nella nostra casistica questo, come gli altri parametri angiografici, è stato valutato prima di qualsiasi intervento sul vaso, dopo il passaggio del filo guida in coronaria, a trombectomia meccanica avvenuta ed al completamento della PCI, per verificare l'eventuale evenienza di fenomeni di slow-flow o di no-reflow.

L'Immagine 13 è la rappresentazione grafica della distribuzione dei flussi TIMI nella nostra casistica prima del passaggio del filo guida, dopo il passaggio dello stent retriever e ad angioplastica completata. Gli stessi dati sono numericamente riportati nella Tabella 12. La distribuzione delle osservazioni è francamente spostata verso flussi prossimi allo zero prima della procedura e si ribalta diametralmente dopo la trombectomia, come evidenziano le relative curve in blu, eseguita la quale si riscontrano flussi già ottimali in più del 75% dei casi, con un'ulteriore ottimizzazione dei risultati a PCI completata che consegue nel 90% dei casi un flusso TIMI 3. La variazione delle distribuzioni fra i tre momenti raggiunge ampiamente la significatività statistica.

**Immagine 13.** I tre istogrammi riportano la distribuzione dei flussi TIMI (da 0 a 3 in ogni grafico) in tre momenti

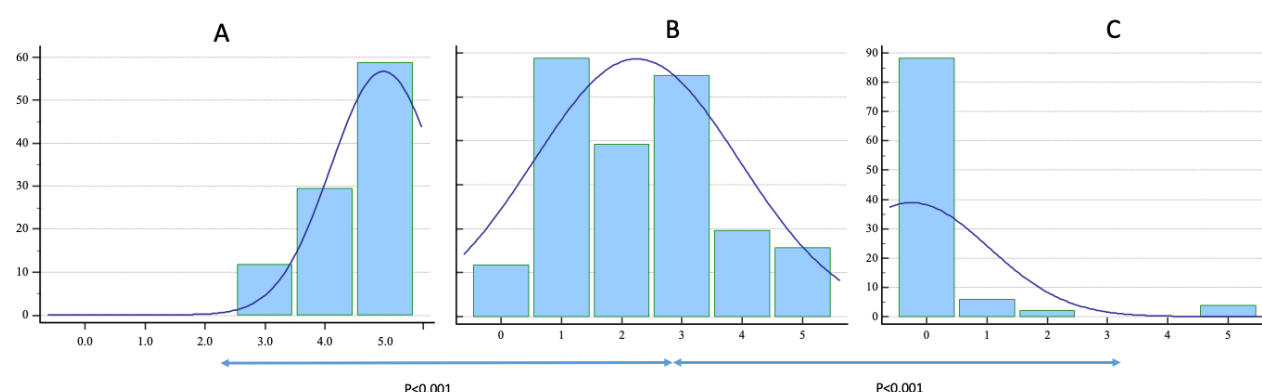


procedurali diversi: prima del passaggio del filo guida (A); dopo la trombectomia con sistema NeVA (B) e a fine procedura (C). Commenti nel testo.

Baseline TIMI		TIMI after NeVA		Final TIMI	
0	30 (58.8)	0	4 (7.8)	0	2 (3.9)
1	6 (11.8)	1	1 (2.0)	1	0 (0)
2	6 (11.8)	2	6 (11.8)	2	3 (5.9)
3	9 (17.7)	3	40 (78.4)	3	46 (90.2)

**Tabella 12.** Distribuzione dei flussi TIMI nei tre momenti descritti nell'Immagine 12. Commenti nel testo.

Un confronto analogo è stato eseguito con il TIMI Thrombus Grade, che quantifica angiograficamente il carico trombotico intracoronarico negli stessi tre momenti procedurali di cui sopra. I risultati, riportati in Immagine 14 e in Tabella 13, evidenziano anche in questo caso una marcata riduzione nella quantità di trombo angiograficamente identificabile all'interno della coronaria, con una redistribuzione netta delle frequenze che avviene dopo l'esecuzione della trombectomia.



**Immagine 14.** I tre istogrammi riportano la distribuzione de TIMI Thrombus Grade (da 0 a 5 in ogni grafico) in tre momenti procedurali diversi: prima del passaggio del filo guida (A); dopo la trombectomia con sistema NeVA (B) e a fine procedura (C). Commenti nel testo.

Baseline TTG		TTG after NeVA		Final TTG	
0	0 (0)	0	3 (5.9)	0	45 (88.2)
1	0 (0)	1	15 (29.4)	1	3 (5.9)
2	0 (0)	2	10 (19.6)	2	1 (2.0)
3	6 (11.8)	3	14 (27.5)	3	0 (0)
4	14 (27.4)	4	5 (9.8)	4	0 (0)
5	31 (60.8)	5	4 (7.8)	5	2 (3.9)

**Tabella 13.** Distribuzione del TTG nei tre momenti descritti nell'Immagine 12. Commenti nel testo.

Entrambi i parametri non si sono dimostrati essere significativamente diversi nel confronto fra i pazienti nei quali è stato riscontrato materiale trombotico visibile adeso al retriever rispetto a coloro i quali non hanno mostrato detriti coagulativi sullo stent. In entrambi i casi sono stati ottenuti risultati angiografici altrettanto favorevoli.

### 3.4.5 Profilo di safety

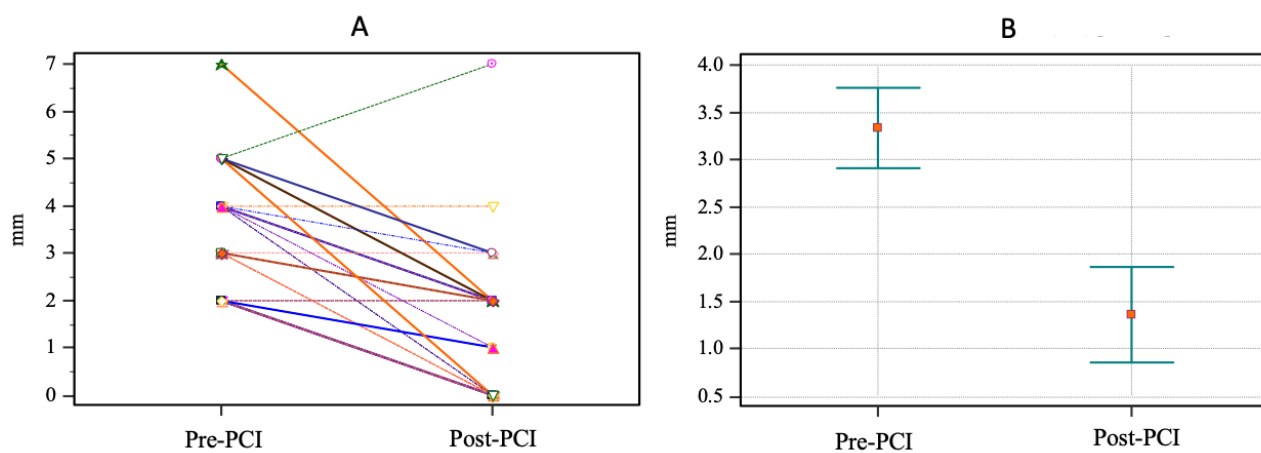
Il profilo di sicurezza della procedura è un aspetto particolarmente dedicato sul quale la casistica numericamente ristretta e l'assenza di un gruppo di controllo non consentono di trarre conclusioni definitive o generalizzabili, per le quali si rimanda alle prospettive future descritte avanti. Su un piano descrittivo, fra i 51 pazienti analizzati si sono riscontrate rispettivamente:

- 0 dissezioni coronariche iatrogene o perforazioni coronariche;
- 11 casi di spasmi coronarici, tutti risolti dopo somministrazione intravascolare di vasodilatatori (nitroglicerina, adenosina);
- 6 casi di distacchi parziali ed embolizzazioni distali angiograficamente visibili di materiale trombotico, non limitanti i flussi a valle, gestiti farmacologicamente con terapia antitrombotica aggiuntiva (inibitori IIb-IIIa) laddove non ulteriormente recuperabili meccanicamente;
- 2 no-reflow completi e refrattari, con vaso culprit non ricanalizzato a fine procedura.

La mortalità intraospedaliera fra i pazienti trattati si è attestata al 3.9% (n=2), per quanto sia impossibile trarre delle conclusioni generalizzabili anche su questo endpoint senza un adeguato dimensionamento campionario. Non vi sono stati ulteriori decessi segnalati al follow-up a 30 giorni. Durante il ricovero ospedaliero si è inoltre verificato un caso singolo di trombosi murale di stent sulla lesione target, non flow-limiting e in assenza di un correlato clinico, diagnosticata in sede di PCI ad hoc di completamento su un secondo vaso e possibilmente determinatasi come conseguenza di una sottoespansione dello stent impiantato durante la procedura indice. Inoltre, un secondo paziente nella casistica è stato sottoposto a una seconda procedura di rivascolarizzazione urgente su un vaso diverso dal vaso target, per il sussistere di una seconda lesione subocclusiva non trattata in sede di PCI primaria limitatasi al solo vaso culprit.

### 3.4.6 Outcome elettrocardiografici

L'ST-resolution, come descritto nel Capitolo I, è un parametro elettrocardiografico dai risvolti prognostici documentati. Abbiamo definito la riduzione del sopraslivellamento ST sia in termini quantitativi (facendo riferimento al sopraslivellamento massimo in mm riscontrato nei tracciati pre e post-procedurali) sia in termini qualitativi, assegnando una risoluzione favorevole in presenza di una riduzione del sopraslivellamento pari almeno al 50% nel tracciato eseguito entro un'ora dal termine della procedura. Dati elettrocardiografici completi sono disponibili per 36 pazienti. La normalità della distribuzione del sopraslivellamento massimo del segmento ST, nei vari momenti in cui è stato indagato, è stata verificata con test D'Agostino-Pearson. Si è pertanto proceduto ad analizzarne le variazioni pre-post procedurali (Immagine 15). Queste variazioni sono risultate significative e in linea con quanto riportato in letteratura per le PCI primarie. In particolare, vi sono differenze rilevanti fra ST pre-procedurale e post procedurale in termini quantitativi ( $3.33 \pm 1.26$  vs  $1.36 \pm 1.49$  mm;  $p < 0.0001$ ) e qualitativi, avendo ottenuto un'ST-resolution  $>50\%$  ad 1h nel 72.2% dei casi e  $>70\%$  nel 52,8%.



**Immagine 15.** Variazioni dell'entità del sopraslivellamento del segmento ST pre- e post-PCI. Il grafico A riporta la variazione delle singole osservazioni. Il grafico B riporta medie e deviazioni standard.

### 3.4.7 Discussione dei risultati e prospettive di ricerca

Le sindromi coronariche acute sono ancora oggi eventi clinici ad elevato impatto epidemiologico e dai risvolti prognostici non indifferenti. Se da una parte l'angioplastica coronarica ha impresso una svolta epocale nella loro gestione terapeutica <sup>(1)</sup> - in grado di prevenirne le complicanze meccaniche ed elettriche attraverso una ricanalizzazione tempestiva del vaso coronarico occluso - dall'altra vi sono ancora alcuni aspetti procedurali che richiedono un'ulteriore ottimizzazione, volta a favorire una completa riperfusione miocardica di cui non sempre la riapertura del vaso è sinonimo. Una riperfusione miocardica di successo, infatti, è un obiettivo più complesso che deve tener conto della possibile dislocazione distale di materiale trombotico e dell'ostruzione microvascolare (MVO) che ne consegue, e che rende di fatto inefficace la ricanalizzazione del vaso a monte. La MVO complica circa il 50% degli infarti miocardici ST-sopra e ne condiziona sfavorevolmente l'evoluzione, favorendo la sostituzione cicatriziale del miocardio non perfuso, che è preludio all'evoluzione prognosticamente negativa di cui si è discusso nel Capitolo I <sup>(2-5)</sup>.

La trombosi è quindi l'attore fisiopatologico principale ed un target terapeutico essenziale nel trattamento delle SCA. La necessità di prevenire l'ostruzione microvascolare (e i fenomeni di no-reflow che ne conseguono) ha costituito un'importante spinta a ricercare tecniche di debulking trombotico intracoronarico efficaci, e fra esse la tromboaspirazione manuale è quella che ha raggiunto una diffusione maggiore nei laboratori di cateterismo cardiaco. Dopo i primi dati incoraggianti (discussi al paragrafo 1.2.3), che sembravano attribuire a questa strategia importanti vantaggi in termini di conseguimento di flussi coronarici ottimali, di ST-resolution e di outcome clinici importanti come la mortalità ad un anno <sup>(6-9)</sup>, i risultati ottenuti dallo studio TOTAL hanno segnato un'inversione di tendenza netta, smentendone ogni potenziale vantaggio e avanzando addirittura dei dubbi sul suo profilo di *safety* <sup>(10)</sup>. I risultati dello studio sono stati particolarmente controversi. Il suo disegno ha previsto infatti alcune peculiarità che non rispecchiano del tutto la pratica clinica *real life*, interferendo con la trasferibilità delle sue conclusioni: in particolare, la scelta di far coincidere la randomizzazione dei pazienti (tromboaspirazione + PCI standard vs. PCI

diretta) con il momento in cui viene posta diagnosi di STEMI implica la possibilità che nel braccio di intervento vi possa essere un numero non irrilevante di pazienti con un *thrombotic burden* non particolarmente elevato (TTG<4 nel 23% dei casi), che difficilmente potrebbero trarre un beneficio dalla trombectomia. Inoltre, non è comunque triviale il dato che in 354 dei 5029 pazienti assegnati al braccio di controllo si sia comunque dovuti ricorrere a una trombectomia in *bailout*, divenuta imprescindibile per il persistere di alti carichi trombotici dopo la predilatazione o lo stenting del vaso. Lo studio riporta, ad ogni modo, i risultati delle analisi *intention-to-treat* e *on-treatment*, per tenere conto dei cross-over, senza documentare comunque alcun vantaggio nell'utilizzo routinario della tromboaspirazione ai fini dell'endpoint primario composito di mortalità cardiovascolare, infarto miocardico, insufficienza cardiaca o shock cardiogeno ad un anno di follow-up. Viene peraltro evidenziata una più alta incidenza di eventi cerebrovascolari nei pazienti sottoposti a trombectomia rispetto ai controlli (1.4 vs. 0.9%), possibilmente correlata a fenomeni embolici che ne intaccano, come detto, il profilo di sicurezza. Sulla scorta di questi dati l'utilizzo routinario della trombectomia aspirativa è stato fortemente scoraggiato nelle Linee Guida STEMI ESC 2017 <sup>(11)</sup> (Classe III, LOE A). Ciò ha determinato il riproporsi di un *vulnus* nella galassia del trattamento percutaneo dell'infarto miocardico acuto, lasciando l'aspetto della trombectomia orfano di una metodica di comprovata efficacia e sicurezza utilizzabile nella vita reale con solidi dati a supporto. L'esperienza della neuroradiologia interventistica nel trattamento percutaneo dello stroke ischemico ha fornito, di contro, spunti di riflessione e mezzi tecnici potenzialmente in grado di sconfinare anche in ambito coronarico. Il NeVA<sup>TM</sup> stent retriever si è dimostrato essere uno strumento efficace nella trombectomia cerebrovascolare, e nonostante l'ottenimento di un marchio CE esteso anche al trattamento dell'infarto miocardico acuto il suo utilizzo in ambito cardiologico è stato fin qui limitato ad esperienze aneddotiche: non vi sono in letteratura dati di alcun tipo che ne caratterizzino gli effetti nel trattamento dell'IMA.

La tecnologia NeVA<sup>TM</sup> sé tata implementata, negli ultimi mesi, nella pratica dei nostri due centri, e questo manoscritto descrive la nostra esperienza nella sua fase pre-clinica, laddove la tecnica è



stata cimentata in vitro con materiali e approcci tipici degli interventi coronarici percutanei per verificarne i principi fisici che ne regolano il funzionamento, e nella sua fase clinica, allo scopo di misurare e riportare gli effetti della metodica nei pazienti già trattati.

I test bench eseguiti in laboratorio hanno ricreato in vitro dei sistemi che riproducono quanto più fedelmente i contesti anatomici e fisiologici in cui si adopera lo stent retriever. I modelli testati hanno documentato l'efficacia dell'aspirazione applicata sul catetere guida dalle siringhe Vac-Lok, mostrando inoltre come l'utilizzo simultaneo di tre siringhe anziché due o una determini una maggiore durata del flusso retrogrado nel sistema dei cateteri ed estenda il raggio d'azione dell'aspirazione di alcuni centimetri oltre la punta del catetere intermedio. Si è inoltre osservato con chiarezza come l'avanzamento di quest'ultimo fino a ridosso dell'occlusione trombotica incrementi significativamente la pressione di aspirazione sul coagulo, e come occlusioni vascolari più prossimali consentano verosimilmente una migliore performance globale del sistema.

La casistica clinica che abbiamo riportato, che è di fatto una *first-in-men experience* per questo dispositivo nell'ambito della sua applicazione cardiologica, evidenzia risultati promettenti nella riduzione del carico trombotico intracoronarico e nel conseguimento di flussi TIMI ottimali già prima del posizionamento dello stent. Sono confortanti anche i risultati ottenuti in termini di ST-resolution, visto l'abbattimento post-procedurale del sopraslivellamento ST almeno del 70% in più della metà dei pazienti trattati e di almeno il 50% in quasi  $\frac{3}{4}$  di essi. Non sono state evidenziate particolari “*safety issues*” non avendo mai documentato, su 51 pazienti, dissezioni coronariche iatrogene indotte dall'espansione e dal ritiro del retriever (in linea con quanto evidenziato nei test sull'animale descritti nel Capitolo II), embolizzazioni distali flusso-limitanti o spasmi coronarici refrattari a terapia vasodilatatrice con farmaci intracoronarici convenzionali (nitroglicerina, adenosina). Inoltre, non pare che la presenza di materiale trombotico visibilmente adeso allo stent retriever abbia una correlazione con l'efficacia della metodica in termini di endpoint angiografici ed elettrocardiografici, avendo ottenuto risultati analoghi anche nei pazienti nei quali il ritiro del dispositivo non abbia permesso di evidenziare detriti coagulativi ispettivamente visibili. Insuccessi

procedurali per no-reflow e mortalità sono in linea con quanto riportato in letteratura per i pazienti affetti da sindrome coronarica acuta.

È chiaro che la descrizione della nostra casistica non è di per sé dirimente nel definire l'efficacia della trombectomia coronarica con sistema NeVA™, e non genera di conseguenza risultati conclusivi. Questa case series fornisce tuttavia alcuni spunti di riflessione e quesiti che si possono dirimere soltanto al compimento di un ulteriore step metodologico cruciale, cioè di un'opportuna randomizzazione dei pazienti fra angioplastica primaria convenzionale e PCI preceduta da trombectomia meccanica con il sistema in questione.

A questo scopo è già stato proposto ed è in fase di valutazione etica un protocollo di studio clinico randomizzato e controllato, prospettico e multicentrico, che è volto a definire i profili di efficacy e safety del sistema NeVA™ stent retriever come misura aggiuntiva nel contesto della PCI primaria nei pazienti STEMI con evidenza angiografica di elevato carico trombotico (il che è di per sé un superamento del disegno dello studio TOTAL). L'RCT in approvazione non soltanto mira a definire, con i medesimi outcome angiografici ed elettrocardiografici da noi misurati, l'efficacia “procedurale” della tecnica, ma vaglierà gli eventuali effetti del suo utilizzo sulle dimensioni dell'area infartuale e sull'entità dell'ostruzione microvascolare riscontrate alla Risonanza Magnetica Nucleare e stimate sull'entità del rilascio ematico di enzimi miocardiospecifici dopo la SCA, indagando con questa chiave di lettura il nesso biologico fra l'utilizzo del sistema ed i benefici clinici che da esso ci si attendono. La metodologia sperimentale dello studio NATURE (NeVA™ Thrombectomy Device as Adjunction Reperfusion Modality in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction) consentirà di attribuire alla trombectomia meccanica un peso specifico nella prevenzione, attraverso il debulking trombotico del vaso trattato, del danno microvascolare e dell'evoluzione negativa che ne consegue, al netto di ogni eventuale fattore di confondimento che in assenza di una randomizzazione sarebbe impossibile da eliminare.

Il nostro studio preliminare, in questo percorso, fornisce un razionale concreto agli step successivi della sperimentazione, sia in termini prettamente fisico-laboratoristici che di risultati clinici.

Parallelamente all'arruolamento proattivo nel trial, nel quale i nostri centri saranno direttamente coinvolti, proseguiranno le prove sperimentali in vitro qui illustrate, volte alla definizione e a un ulteriore perfezionamento della tecnica che miri ad ottenere i migliori risultati possibili, proponendo una risposta all'*unmet medical need* del debulking trombotico intracoronarico.

### 3.5 CONCLUSIONI

Il presente manoscritto descrive un percorso di ricerca che adotta i principi della medicina traslazionale - "*from benchside to bedside*" - attraverso step successivi di valore metodologico incrementale. Uno sforzo di interdisciplinarità tenta di estrapolare dall'esperienza della neuroradiologia interventistica una tecnologia promettente, che ha le potenzialità che servono per riempire il vuoto lasciato dal tramonto della trombectomia aspirativa nel trattamento percutaneo dell'infarto miocardico acuto. Nella nostra esperienza abbiamo documentato in vitro la validità dei principi fisici che supportano una tecnica innovativa, testata quindi su una nutrita *case series* di pazienti, i cui risultati forniscono un razionale scientifico concreto per il prossimo avvio di un trial clinico randomizzato. Pur non ambendo a fornire risposte definitive in merito, la nostra esperienza preliminare ne lascia presumere un buon profilo di efficacia e di sicurezza e suggerisce alcuni "*hint*" su come massimizzarne la resa, basati su osservazioni empiriche ripetibili. Resta invariato l'auspicio di poter giungere, alla fine di questo percorso sperimentale, al perfezionamento di una metodica in grado di prevenire efficacemente l'embolizzazione di materiale trombotico intracoronarico e la cascata di eventi avversi che ne consegue, riuscendo a impattare ancora significativamente sulla prognosi dei pazienti STEMI, a quasi 45 anni dal giorno in cui l'angioplastica coronarica è entrata nella Storia della cardiologia moderna segnando il passo di una rivoluzione ancora *in fieri*.

## BIBLIOGRAFIA

31. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003; **361**: 13–20.
32. Carrick D, Haig C, Ahmed N, et al. Myocardial Hemorrhage After Acute Reperused ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: Relation to Microvascular Obstruction and Prognostic Significance. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9:e004148.
33. De Waha S, Patel MR, Granger CB, et al. Relationship between microvascular obstruction and adverse events following primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: an individual patient data pooled analysis from seven randomized trials. *Eur Heart J*. 2017;38: 3502-10.
34. Carberry J, Carrick D, Haig C, et al. Persistent Iron Within the Infarct Core After ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Implications for Left Ventricular Remodeling and Health Outcomes. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11:1248-56.
35. Berry C, Maznyczka AM, McCartney P. Failed myocardial reperfusion during primary PCI: an unmet therapeutic need. *EuroIntervention*. 2019;14(16):1628–30.
36. Svilaas T, Vlaar PJ, van dH, I et al. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2008;358:557-567.
37. De Luca G, Dudek D, Sardella G, et al. Adjunctive manual thrombectomy improves myocardial perfusion and mortality in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2008;29:3002-3010.
38. De Luca G, Navarese EP, Suryapranata H. A meta-analytic overview of thrombectomy during primary angioplasty. *Int J Cardiol*. 2013;166:606-612.
39. Frobert O, Lagerqvist B, Olivecrona GK, et al. Thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2013;369:1587-1597.

40. Jolly SS, Cairns JA, Yusuf S, et al. Outcomes after thrombus aspiration for ST elevation myocardial infarction: 1-year follow-up of the prospective randomised TOTAL trial. *Lancet*. 2016;387:127-135.
41. Ibanez, Borja, et al. "2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)." *European heart journal* 39.2 (2018): 119-177.